

Paula Manuela Lopes Correia da Silva

**FUNCIONALIZAÇÃO REGIOSSELECTIVA DA  
SACAROSE E SUA APLICAÇÃO NA SÍNTESE  
DE NOVOS MATERIAIS**

Lisboa  
2012



# **FUNCIONALIZAÇÃO REGIOSSELECTIVA DA SACAROSE E SUA APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE NOVOS MATERIAIS**

“Copyright” de Paula Manuela Lopes Correia da Silva, FCT/UNL e UNL

“A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.”



Paula Manuela Lopes Correia da Silva

**FUNCIONALIZAÇÃO REGIOSSELECTIVA  
DA SACAROSE E SUA APLICAÇÃO NA  
SÍNTESE DE NOVOS MATERIAIS**

Dissertação apresentada para obtenção do  
Grau de Doutor em Química  
pela Universidade Nova de Lisboa,  
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Lisboa  
2012



*Aos meus sobrinhos:*  
*Pedro Faleiro*  
*Mariana Faleiro*  
*Marta Faleiro*  
*Inês Faleiro*  
*Rita Dâmaso*  
*Miguel Correia da Silva*  
*Francisco Correia da Silva*  
*Francisca Correia da Silva*





## **Agradecimentos**

À Professora Maria Teresa Barros, agradeço o apoio constante durante os vários anos em que me acompanhou, desde a licenciatura, mestrado e os anos que intercalaram entre este e a conclusão desta tese. Sem o apoio, o incentivo, a confiança e a amizade constantes da Professora, nunca me teria sido possível concluir este trabalho. Por toda a dedicação e empenho da Professora, quero expressar o meu profundo agradecimento.

À Doutora Krasimira Petrova, agradeço a permanente disponibilidade, amizade, conselhos e ajuda na execução do trabalho experimental, assim como na elaboração da tese.

Ao Professor Christopher D. Maycock, por todas as sugestões que durante este período me foram feitas e todo o apoio que me foi concedido em várias etapas do trabalho.

Ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz pela oportunidade de prosseguir o trabalho de investigação simultaneamente com a actividade docente.

Ao Departamento de Química da Universidade Nova de Lisboa, pela disponibilização das infra-estruturas, serviços técnicos e humanos, que permitiram a realização deste trabalho.

Ao Rui Costa Pinto, agradeço a amizade e todo o apoio que tornou o ambiente de trabalho agradável e familiar, a boa disposição, a ajuda permanente, as discussões umas vezes mais científicas que outras e o apoio constante quer a nível profissional, quer a nível pessoal. Por tudo, obrigada, Rui.

Aos meus amigos do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Professores Alexandra Bernardo, Ana Paula Ferreira, Carla Ascenso, Margarida Costa e Jorge Caldeira, pela amizade constante, pela confiança que depositaram em mim e mesmo pela pressão constante para que eu terminasse a tese.

A todos os meus colegas de laboratório durante todos estes anos, pelo bom ambiente criado, pela companhia, no que agradeço especialmente à Paula Rodrigues.

Aos meus colegas do Instituto, e também aos alunos por tornarem agradável, interessante e estimulante, a minha actividade profissional.

Ao Nuno, por toda a paciência que durante todos estes anos, lhe foi necessária para compreender as frustrações do dia-a-dia que muitas vezes acompanham a investigação científica e que, infelizmente, são muitas vezes levadas para casa.

Aos meus adorados sobrinhos, porque me fazem acreditar que no futuro, o mundo vai ser um lugar melhor.

Aos meus pais, por todo o apoio que sempre tive e que sei que sempre terei e por sempre me terem feito acreditar que o conhecimento é sempre o melhor caminho. Esta tese também é deles.

Aos meus irmãos, por absolutamente TUDO!!!!



## Resumo

A utilização de fontes de matérias-primas renováveis constitui um dos principais desafios da sociedade do século XXI. A eminente depleção das fontes de carbono fósseis constitui um incentivo para a procura destas fontes alternativas. Os açúcares constituem uma fonte sustentável, uma vez que se trata de uma matéria-prima abundante, barata e natural, pelo que os seus derivados terão potencialmente características de biodegradabilidade e biocompatibilidade. Para um desenvolvimento sustentável, também os processos tecnológicos terão de se tornar menos poluentes.

Na presente dissertação pretendeu-se desenvolver novas metodologias sustentáveis de síntese e a valorização dos açúcares como uma fonte de biomassa renovável para aplicação na síntese de novos materiais.

O trabalho foi dividido em dois capítulos:

**Capítulo I- Funcionalização regioselectiva da sacarose.** Neste capítulo é estudada a quimiosselectividade dos grupos funcionais da sacarose e explorada a quimiosselectividade de algumas reacções que permitem obter derivados mono e dissustituídos nas posições 6 e 6' da sacarose. Para além da utilização da síntese convencional, foi também aplicada a irradiação de microondas com o propósito de reduzir o volume de solventes usados e conseguir operar em condições de reacção menos agressivas, quer em relação aos reagentes envolvidos, quer para o ambiente.

**Capítulo II- Síntese de novos materiais.** - Neste capítulo recorre-se à polimerização catiónica viva para a síntese de novos copolímeros de éter etilvinílico e sacarose com potenciais aplicações biológicas. Obtiveram-se copolímeros em bloco lineares e anfifílicos. Espera-se que estes polímeros possam ter a capacidade de se auto-organizarem, o que lhes conferirá propriedades físicas mecânicas e térmicas interessantes.



## Abstract

The utilization of renewable feedstock is one of the main challenges of the 21<sup>st</sup> century. The eminent depletion of the fossil sources of carbon provides an enormous incentive for the search of these alternative sources. Carbohydrates are a sustainable source due to the fact that they are natural substances, abundant and cheap. These characteristics make their derivatives potentially biodegradable and biocompatible. For a sustainable development, the technological processes will have to become cleaner, too. In the present thesis, it was intended to develop new sustainable methodologies of synthesis and to value the sugars as a source of renewable biomass in the synthesis of new materials.

This work is divided in two chapters:

**Chapter 1- Regioselective functionalization of sucrose:** in this chapter, it is studied the chemoselectivity of the functional groups of sucrose and the regioselectivity of some reactions that afford mono- and di- substituted sucrose derivatives in the positions 6 and 6'. Moreover, besides the conventional synthesis, microwave irradiation was also used, with the purpose to reduce the amount of solvents used and also to operate in less aggressive conditions regarding the involved reactants as well as the environment.

**Chapter II- Synthesis of new materials:** in this chapter the cationic living polymerization is used to obtain new copolymers of ethylvinyl ether and sucrose, with potential biological applications. The amphiphilic linear block copolymers achieved by this method are expected to have the ability to self-assemble, which will confer to them interesting physical, mechanical and thermal properties.



## Abreviaturas

$[\alpha]_D$	rotação óptica específica na risca D do sódio
$^1\text{H-RMN}$	Ressonância Magnética Nuclear de próton
$^{13}\text{C-RMN}$	Ressonância Magnética Nuclear de carbono
$\delta$	desvio químico
$\eta$	rendimento químico
$\lambda$	comprimento de onda
$\nu_{\text{máx}}$	frequência máxima de absorção
Ac	acetilo
$\text{Ac}_2\text{O}$	anidrido acético
AcOEt	acetato de etilo
ASTM G21	American Society for Testing and Materials Standard Practice for Determining Resistance of Synthetic Polymeric Materials to Fungi
bl	banda larga
Bn	benzilo
CCF	cromatografia em camada fina
COSY	espectroscopia de correlação homonuclear
d	duplete
dd	duplete de duplete
DEAD	di-etilazodicarboxilato
DIAD	di-isopropilazocarboxilato
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DSC	Differential scanning calorimetry
eq.	Equivalentes
GPC	Gel Permeation Chromatography
HMQC	experiência de RMN de correlação H,X inversa ( <i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i> )
Hz	Hertz
IV	infravermelho
$J$	constante de acoplamento
Lit.	Literatura
m	multiplete
MALDI	Matrix-assisted laser desorption/ ionization
MO	microondas
Mw	molecular weight average
Mn	molecular number average
p.e.	ponto de ebulição
p.f.	ponto de fusão
Ph	fenilo
ppm	partes por milhão
Py	piridina
PPTS	<i>para</i> -toluenossulfonato de piridínio
$R_f$	factor de retenção

RMN	Ressonância Magnética Nuclear
sat.	saturado
SN <sub>2</sub>	substituição nucleofílica bimolecular
T	Temperatura
Ts	p-toluenossulfonilo
t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoreto de tetrabutílamônio
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilano
THF	tetra-hidrofurano
TMS	trimetilsilano (referência interna em RMN)
tol.	tolueno
Tri= Tr	Tritilo
TOF	time of flight
MS	mass spectrometry
UV	ultravioleta
W	Watt



## ÍNDICE DE MATÉRIAS

Resumo .....	xiii
Abstract .....	xv
<b>ÍNDICE DE MATÉRIAS .....</b>	<b>XIX</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>XXIII</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS .....</b>	<b>XXVII</b>
<b>1. CAPÍTULO I. SÍNTESE DE DERIVADOS DA SACAROSE .....</b>	<b>1</b>
1.1. Objectivo .....	1
1.2. Introdução.....	5
1.3. Discussão dos resultados obtidos.....	21
1.4. Conclusões.....	45
1.5. Descrição Experimental .....	47
1.5.1. Condições Gerais.....	47
1.5.1.1. Purificação. ....	47
1.5.1.2. Técnicas de caracterização. ....	47
1.5.2. EXPERIMENTAL .....	49
Experiência 1. Preparação de 6'- <i>O</i> - <i>tert</i> -butildifenilsilil sacarose (26).....	49
Experiência 2. Preparação de 6-bromo- 6-desoxi- 6'- <i>O</i> - <i>tert</i> -butildifenilsilil-sacarose (27) .	50
Experiência 3. Preparação de 6-cloro-6-desoxi-6'- <i>O</i> -TBDPS-sacarose (36) .....	51
Experiência 4. Preparação de 6,6'-dicloro-6,6'-didesoxi-sacarose (38) .....	53
Experiência 5. Preparação de 6,6'-di- <i>O</i> -( <i>p</i> -toluenossulfonil)-sacarose (39) .....	54
Experiência 6. Preparação de 6,6'-di- <i>O</i> -tritolil sacarose (30).....	55
Experiência 7. Preparação de 6,6'-di- <i>O</i> - <i>tert</i> -butildifenilsilil-sacarose (22).....	56
Método Geral para peracetilação dos compostos 37, 39, 26, 30, 22, 54 e 55 .....	57
Experiência 8. Preparação de 1',2,3,3',4,4'-hexa- <i>O</i> -acetil-6,6'-dibromo-6,6'-didesoxi-sacarose (40).....	58
Experiência 9. Preparação de 1',2,3,3',4,4'-hexa- <i>O</i> -acetil-6,6'-di- <i>O</i> -( <i>p</i> -toluenossulfonil)sacarose (41).....	59
Experiência 10. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6-hepta- <i>O</i> -acetil-6'- <i>O</i> - <i>tert</i> -butildifenilsilil-sacarose (42).....	60
Experiência 11. Preparação de 1',2,3,3',4,4'-hexa- <i>O</i> -acetil-6,6'-di- <i>O</i> -tritolil-sacarose (43) ...	61
Experiência 12. Preparação de 1',2,3,3',4,4'-hexa- <i>O</i> -acetil-6,6'-di- <i>O</i> - <i>tert</i> -butildifenilsilil-sacarose (44).....	62

Experiência 25. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6'-hepta- <i>O</i> -acetil-6- <i>O</i> -metacrilóil sacarose (56)	63
Experiência 26. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6'-hepta- <i>O</i> -acetil-6- <i>O</i> -crotonil sacarose (57)	64
Experiência 13. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6-hepta- <i>O</i> -benzil-6'- <i>O</i> -terc-butildifenilsilil-sacarose (45)	65
Experiência 14. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6-hepta- <i>O</i> -benzil -sacarose (46)	66
Experiência 15. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6-hepta- <i>O</i> -benzil-6'- <i>O</i> -metacrilóilsacarose (47)	67
Experiência 16. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6-hepta- <i>O</i> -benzil-6'- <i>O</i> -crotonil sacarose (48)	68
Experiência 17. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6-hepta- <i>O</i> -benzil-6'- <i>O</i> -vinilbenzil sacarose (49)	70
Experiência 18. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6-hepta- <i>O</i> -benzil-6'- <i>O</i> -(1-etoxi)-etilsacarose (50)	71
Experiência 19. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6-hepta- <i>O</i> -benzil-6'- <i>O</i> -vinil sacarose (51)	72
Experiência 20. Preparação de 1',2,3,3',4,4'-hexa- <i>O</i> -benzil -6,6'-di- <i>O</i> -terc-butildifenilsilil-sacarose (52)	73
Experiência 21. Preparação de 1',2,3,3',4,4'-hexa- <i>O</i> -benzil sacarose (53)	75
Experiência 22. Preparação de 6- <i>O</i> -metacrilóilsacarose (54)	76
Experiência 23. Preparação de 6- <i>O</i> -crotonilsacarose (55)	77
Experiência 24. Preparação de 6,6'-dibromo-6,6'-didesoxi-sacarose (37)	79

## 2. CAPÍTULO II. SÍNTESE DE COPOLÍMEROS DE SACAROSE ..... 81

### 2.1. Objectivo ..... 81

### 2.2. Introdução ..... 83

### 2.2. Discussão de Resultados..... 91

#### 2.2.1. Polimerização radicalar ..... 91

#### 2.2.2. Polimerização catiónica ..... 98

#### 2.2.1. Caracterização dos polímeros ..... 105

### 2.3. Conclusão ..... 113

### 2.4. Descrição Experimental ..... 115

#### 2.4.1. Condições Gerais ..... 115

#### 2.4.2. Descrição Experimental ..... 117

#### Experiência 1. Preparação do aducto auxiliar (80) para a polimerização viva catiónica ..... 117

#### Experiência 2. Preparação do polímero de éter etilvinílico, P0 (*Poli (etilviniléter)*) ..... 117

#### Experiência 3. Preparação do copolímero de éter etilvinílico e 1',2,3,3',4,4',6-hepta-*O*-benzil -6'-*O*-metacrilóilsacarose (47), P1 (*Poli (1',2,3,3',4,4',6-hepta-*O*-benzil -6'-*O*-metacrilóilsacarose bloco-poli (etilviniléter)*) ..... 118

<b>Experiência 4. Preparação do copolímero de éter etilvinílico e 1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil-6'-O-crotonil-sacarose (48), P2</b> ( <i>poli (1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil-6'-O-crotonilbenzilsacarose)-bloco-poli(etilviniléter)</i> ) .....	119
<b>Experiência 5. Preparação do copolímero de éter etilvinílico e 1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil-6'-O-vinilbenzil sacarose (49), P3</b> ( <i>poli(1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil-6'-O-vinilbenzilsacarose)-bloco-polietilviniléter)</i> ) .....	120
<b>Experiência 6. Preparação do copolímero de éter etilvinílico e 1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil-6'-O-vinil sacarose (51), P4</b> ( <i>Poli (1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil-6'-O-vinilbenzilsacarose)-bloco-Poli(etilviniléter)</i> ).....	121
<b>Experiência 7. Preparação do copolímero de éter etilvinílico e 6-O-metacrilolsacarose (54), P5</b> ( <i>Poli (6-O-metacrilolsacarose) -bloco-Poli (etilviniléter)</i> ) .....	122
<b>Experiência 7.a. Preparação do copolímero de éter etilvinílico e 6-O-metacrilsacarose (54), P5</b> ( <i>Poli (6-O-metacrilolsacarose)-bloco-Poli(etilviniléter)</i> ).....	122
<b>Experiência 8. Preparação do copolímero de éter etilvinílico e 6-O-crotonilsacarose (55), P6</b> ( <i>Poli (6-O-crotonilsacarose) -bloco-Poli (etilviniléter)</i> ).....	123
<b>Experiência 8.a Preparação do copolímero de éter etilvinílico e 6-O-crotonilsacarose (55), P6</b> ( <i>Poli (6-O-crotonilsacarose) -bloco-Poli (etilviniléter)</i> ).....	123
<b>Bibliografia .....</b>	<b>125</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Estruturas químicas da sacarose e da glucose.....	2
Figura 1.2 Esquema de derivados mono-insaturados da sacarose .....	3
Figura 1.3. Insecticida derivado da sacarose.....	5
Figura 1.4. Alguns produtos úteis resultantes da oxidação da sacarose.....	6
Figura 1.5. Mono-ésteres e mono-éteres da sacarose com propriedades surfactantes úteis. ....	7
Figura 1.6. Reacção da sacarose com acrilato de glicidilo. ....	8
Figura 1.7. Produtos resultantes da remoção do acetal. ....	8
Figura 1.8. Acilação enzimática quimiosselectiva do hidroxilo primário 1' da sacarose. ....	9
Figura 1.9. Esquema reaccional ilustrativo da quimiosselectividade dos grupos hidroxilo primários com reagentes de silício. ....	9
Figura 1.10. Exemplos da quimiosselectividade relativa dos grupos hidroxilo primários'. ....	10
Figura 1.11. Estrutura química de TBDPSCl e de cloreto de Tritilo .....	11
Figura 1.12. Estrutura química e 3D de 6'- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildifenilsacarose (26).....	11
Figura 1.13. Estrutura química e 3D de 6,6'- <i>O</i> -ditritilsacarose .....	12
Figura 1.14. Comportamento conformacional da sacarose no estado sólido.....	13
Figura 1.15. Confórmeros (A e B) da sacarose (1) em solvente polar aprótico (ex: DMF ou DMSO) sugeridos por estudos de <sup>1</sup> H RMN e dos mono- alcóxidos (A' a B'') resultantes por desprotonação com NaH.....	13
Figura 1.16. Conformação da sacarose (1) em água, envolvendo uma molécula de água em ponte entre O-2 e OH-1' .....	14
Figura 1.17. Espectro 400-MHz <sup>1</sup> H NOESY de uma solução 0.06 M de sacarose em D <sub>2</sub> O(δH = 4.8 ppm), confirmando a conformação em cadeira <sup>4</sup> C <sub>1</sub> do resíduo de glucose. No correspondente espectro 1D (em cima) H-1g (H-1), H-4f (H-4'), H-1f (H-1'), e H-2g (H-2) estão assinalados. ....	14
Figura 1.18. Estrutura do cristal de sacarose deuterada evidenciando a orientação preferida se o campo magnético for perpendicular ao plano do papel. .....	15
Figura 1.19. Estudo efectuado para determinação da acidez relativa dos grupos hidroxilo da sacarose por benzilação da sacarose em solvente polar aprótico.....	16
Figura 1.20. Orientação e polarização das cargas sob irradiação com microondas .....	17
Figura 1.21. Fotografia do equipamento utilizado. ....	17
Figura 1.22. Hidroxilos primários competitivos em reacções de substituição.....	18
Figura 1.23. Reacção de monossililação do hidroxilo 6' da sacarose.....	18
Figura 1.24. Reacção de obtenção do derivado dissililado da sacarose.....	18
Figura 1.25. Desprotecção selectiva do TBDMS.....	19
Figura 1.26. Esquema geral da reacção de Mitsunobu.....	31
Figura 1.27. Derivados de sacarose com ácidos gordos obtidos por reacção de Mitsunobu.....	31
Figura 1.28. Exemplo de reacção de Mitsunobu aplicada à sacarose com ftalimida .....	32

Figura 1.29. Antiviral e antibiótico sintetizados por reacção de Mitsunobu .....	32
Figura 1.30. Estrutura tri-dimensional da sacarose.....	33
Figura 1.31. Hidrólise enzimática de um éster de sacarose com ácido gordo. ....	33
Figura 1.32. Esquema para o mecanismo da reacção de Mitsunobu. ....	34
Figura 1.33. Estrutura dos derivados obtidos por reacção de Mitsunobu .....	34
Figura 1.34. Mecanismo da reacção de Appel. ....	35
Figura 1.35. Halogenação das posições 6 e 6' da sacarose. ....	36
Figura 1.36. Possíveis intermediários de fósforo (A) e (B). ....	36
Figura 1.37. Derivados tosilados da sacarose. ....	37
Figura 1.38. Esquema da reacção de tosilacção da sacarose em condições convencionais. ....	38
Figura 1.39. Reacção de tosilacção da sacarose sob irradiação de microondas. ....	38
Figura 1.40. <sup>1</sup> HRMN dos derivados obtidos por tosilacção da sacarose. ....	38
Figura 1.41. Esquema sintético de derivado precursor de outros derivados. ....	39
Figura 1.42. Condições reaccionais para microondas.....	40
Figura 1.43. Síntese de 6'- <i>O</i> -TBDPS- sacarose.....	40
Figura 1.44. Estrutura da 6,6'-di- <i>O</i> -TBDPS-sacarose .....	41
Figura 1.45. Estruturas dos compostos 6-bromo-6-desoxi-6'- <i>O</i> -TBDPS-sacarose (27) e compostos 6-cloro-6-desoxi-6'- <i>O</i> -TBDPS-sacarose (36). ....	42
Figura 1.46. Esquemas de reacção de halogenação na posição 6. ....	42
Figura 1.47. Estruturas dos compostos 6,6'-di- <i>O</i> -TBDPS-sacarose (22) e 1',2,3,3',4,4'-hexa- <i>O</i> -acetil-6,6'-di- <i>O</i> -TBDPS-sacarose (44). ....	43
Figura 1.48. Estrutura dos compostos acetilados obtidos. ....	44
Figura 1.49. Protecção e funcionalização selectiva das posições primárias da sacarose. ....	46
Figura 2.1. Tipos de arquitectura para os polivinilsacáridos. ....	81
Figura 2.2. Esquema comparativo entre a polimerização viva e a polimerização convencional.....	84
Figura 2.3. Etapas da polimerização catiónica.....	86
Figura 2.4. Equilíbrio entre as espécies activa e adormecida .....	87
Figura 2.5. Iniciadores típicos (geradores de catiões) para a polimerização viva. ....	87
Figura 2.6. Exemplo de formação do carbocatião em crescimento'.....	88
Figura 2.7. Exemplos de estruturas de derivados de glucose e de glucosaminas protegidas. ....	89
Figura 2.8. Copolimerização de estireno e derivados de glúcido por radicais livres. .....	91
Figura 2.9. Visualização 3D do trímero do monómero 6- <i>O</i> -metacriloil-sacarose (54). ....	92
Figura 2.10. Estrutura dos monómeros utilizados.....	93
Figura 2.11. Fotografia após 90 dias de incubação da amostra nº2 na cultura fúngica. ....	97
Figura 2.12. Fotografia após 90 dias de incubação da amostra nº9 (tabela 2.1.2) na cultura fúngica.....	98
Figura 2.13. Esquema reaccional de síntese de P0.....	99
Figura 2.14. Esquema reaccional de síntese de P1.....	100
Figura 2.15. Esquema reaccional de síntese de P2.....	101
Figura 2.16. Esquema reaccional de síntese de P3.....	101

Figura 2.17. Esquema reaccional de síntese de P4.....	102
Figura 2.18. Esquema reaccional de síntese de P5.....	102
Figura 2.19. Esquema reaccional de síntese de P6.....	103
Figura 2.20. Crescimento fúngico de P1 ( $\geq 30\%$ ) aos 21 dias.....	106
Figura 2.21. Crescimento fúngico de P1 ( $\geq 75\%$ ) após 40 dias.....	106
Figura 2.22. Crescimento fúngico de P2 ( $\geq 40\%$ ) aos 21 dias.....	107
Figura 2.23. Crescimento fúngico máximo de P2 ( $\geq 75\%$ ) aos 40 dias.....	107
Figura 2.24. Crescimento fúngico de P3 ( $\geq 75\%$ ) aos 21 dias.....	108
Figura 2.25. Crescimento fúngico de P3 ( $\geq 75\%$ ) aos 40 dias.....	109
Figura 2.26. Crescimento fúngico de P6 ( $\geq 60\%$ ) aos 21 dias.....	110
Figura 2.27. Crescimento fúngico máximo de P6 ( $\geq 75\%$ ) aos 40 dias.....	110





## ÍNDICE DE TABELAS

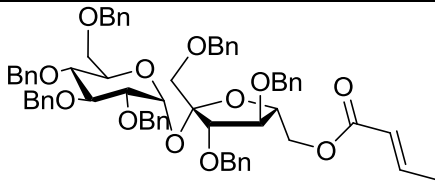
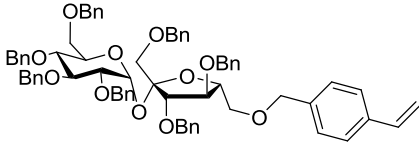
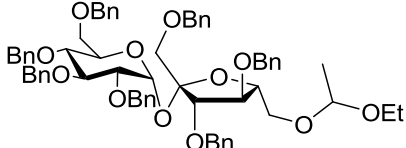
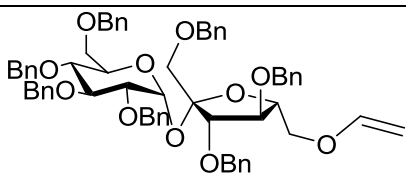
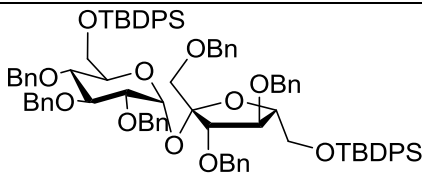
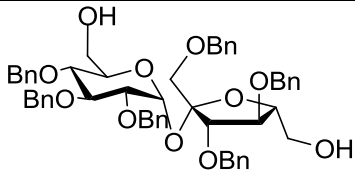
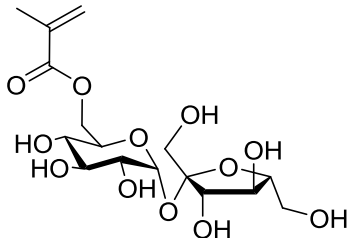
Tabela 1.1 Comparação dos resultados obtidos pelo método convencional e sob irradiação com microondas .....	22
Tabela 1.1.2.Comparação dos resultados obtidos pelo método convencional e por irradiação de microondas .....	40
Tabela 1.1.3. Comparação dos resultados obtidos pelo método convencional e por irradiação de microondas para a monossililação da posição 6 da sacarose .....	41
Tabela 2.1 Resultados obtidos nas reacções de copolimerização dos monómeros sacáridos vinílicos 54 e 55 com estireno via radicais livres.....	94
Tabela 2.2. Copolimerização radicalar de 6- <i>O</i> -crotonil sacarose (55) e estireno em função da concentração, em DMF, iniciador radicalar AIBN, a 70°C e sob atmosfera de árgon.....	95
Tabela 2.3 Resultados dos testes de biodegradação.....	96
Tabela 2.4. Classificação do crescimento de acordo com ASTM G21 70:.....	96
Tabela 2.5. Classificação do crescimento visual de <i>A.Niger</i> na amostra do polímero com o monómero 54 (tabela 2.1): poli(6- <i>O</i> -metacriloilsacarose-co-estireno).....	97
Tabela 2.6. Velocidade de crescimento visual de <i>A. Niger</i> na amostra nº9 do polímero: poli (6- <i>O</i> -crotonil sacarose-co-estireno) (tabela 2.1.2).....	98
Tabela 2.7. Resultados obtidos nas reacções de copolimerização dos monómeros sacáridos vinílicos com éter etilvinílico por polimerização catiónica viva.....	104
Tabela 2.8. .Velocidade de crescimento visual de <i>A. Niger</i> na amostra do polímero P1 ( <i>Poli (1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil -6'-O-metacriloilsacarose bloco-poli (etilviniléter)</i> )) .....	105
Tabela 2.9. Velocidade de crescimento visual de <i>A. Niger</i> na amostra do polímero P2 ( <i>poli (1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil-6'-O-crotonilbenzilsacarose)-bloco-poli(etilviniléter)</i> ) .....	107
Tabela 2.10.Velocidade de crescimento visual de <i>A. Niger</i> na amostra do polímero P3 ( <i>poli(1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil-6'-O-vinilbenzilsacarose)-bloco-polietilviniléter)</i> .....	108
Tabela 2.11. Velocidade de crescimento visual de <i>A. Niger</i> na amostra do polímero P6 ( <i>Poli (6-O-crotonilsacarose) -bloco-Poli (etilviniléter)</i> ) .....	109

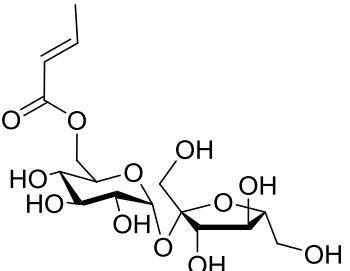
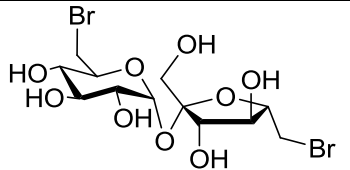
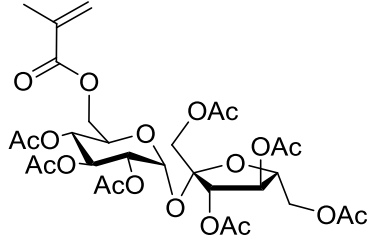
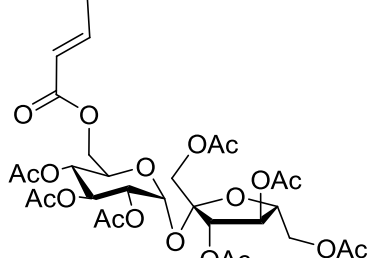
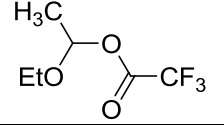
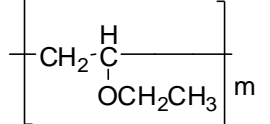


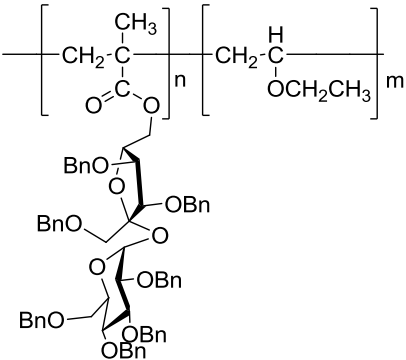
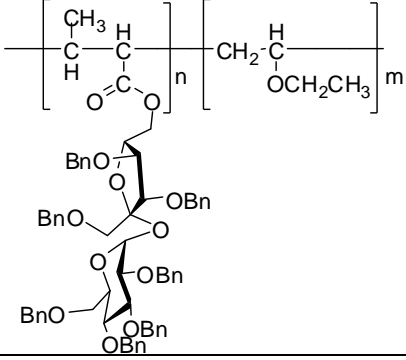
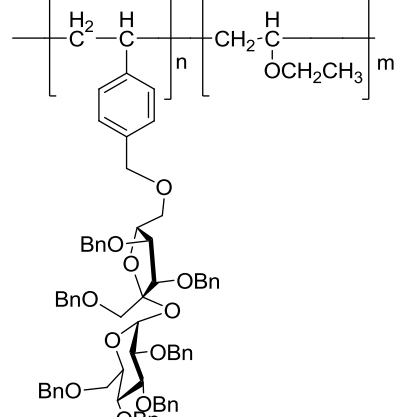
## ÍNDICE DE COMPOSTOS

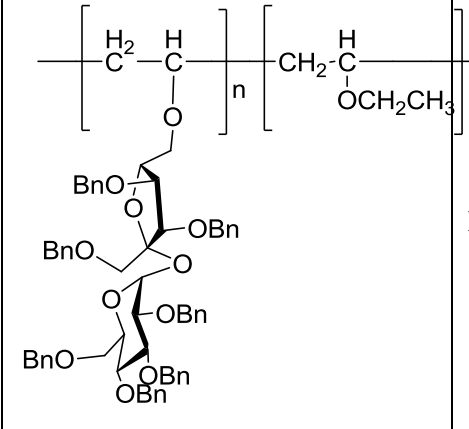
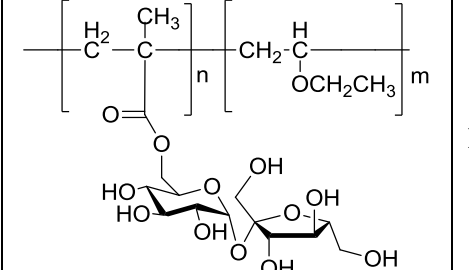
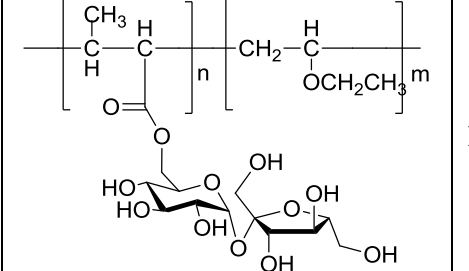
Estrutura	Nº	Nome	Exp.	Pág.
	1	Sacarose	Composto de partida	1
	26	6'- <i>O</i> - <i>tert</i> -butildifenilsilil sacarose	1.1	49
	27	6-bromo- 6-desoxi- 6'- <i>O</i> - <i>tert</i> -butildifenilsilil sacarose	1.2	50
	36	6-cloro-6-desoxi-6'- <i>O</i> -TBDPS sacarose	1.3	51
	38	6,6'-dicloro-6,6'-didesoxi sacarose	1.4	53
	39	6,6'-di- <i>O</i> -( <i>p</i> -toluenosulfonil)sacarose	1.5	54
	30	6,6'-di- <i>O</i> -tritil sacarose	1.6	55
	22	6,6'-di- <i>O</i> - <i>tert</i> -butildifenilsilil sacarose	1.7	56

Estrutura	Nº	Nome	Exp.	Pág.
	40	1',2,3,3',4,4'-hexa- <i>O</i> -acetil-6,6'- dibromo- 6,6'- dideoxi sacarose	1.8	58
	41	1',2,3,3',4,4'-hexa- <i>O</i> -acetil-6,6'-di- <i>O</i> - ( <i>p</i> - toluenosulfonyl)saca rose	1.9	59
	42	1', 2,3, 3',4, 4',6- hepta- <i>O</i> -acetil-6'- <i>O</i> - <i>terc</i> - butildifenilsilil sacarose	1.10	60
	43	1',2,3,3',4,4'-hexa- <i>O</i> -acetil-6,6'-di- <i>O</i> - tritol sacarose	1.11	61
	44	1',2,3,3',4,4'-hexa- <i>O</i> -acetil-6,6'-di- <i>O</i> - butildifenilsilil sacarose	1.12	62
	45	1',2,3,3',4,4',6- hepta- <i>O</i> -benzil-6'- <i>O</i> -butildifenilsilil sacarose	1.13	65
	46	1',2,3,3',4,4',6- hepta- <i>O</i> -benzil sacarose	1.14	66
	47	1',2,3,3',4,4',6- hepta- <i>O</i> -benzil-6'- <i>O</i> -metacriloil sacarose	1.15	67

<b>Estrutura</b>	<b>Nº</b>	<b>Nome</b>	<b>Exp.</b>	<b>Pág.</b>
	<b>48</b>	1',2,3,3',4,4',6-hepta- <i>O</i> -benzil-6'- <i>O</i> -crotonil sacarose	1.16	68
	<b>49</b>	1',2,3,3',4,4',6-hepta- <i>O</i> -benzil-6'- <i>O</i> -vinilbenzil sacarose	1.17	70
	<b>50</b>	1',2,3,3',4,4',6-hepta- <i>O</i> -benzil-6'- <i>O</i> -(1-etoxi) etil sacarose	1.18	71
	<b>51</b>	1',2,3,3',4,4',6-hepta- <i>O</i> -benzil-6'- <i>O</i> -vinil sacarose	1.19	72
	<b>52</b>	1',2,3,3',4,4'-hexa- <i>O</i> -benzil-6,6'- <i>O</i> -terc-butildifenilsilil sacarose	1.20	73
	<b>53</b>	1',2,3,3',4,4'-hexa- <i>O</i> -benzil sacarose	1.21	75
	<b>54</b>	6- <i>O</i> -metacriloil sacarose	1.22	76

Estrutura	Nº	Nome	Exp.	Pág.
	55	6- <i>O</i> -crotonil sacrose	1.23	77
	37	6,6'-dibromo-6,6'-dideoxy sacrose	1.24	79
	56	1',2,3,3',4,4',6'-hepta- <i>O</i> -acetil-6- <i>O</i> -metacril sacrose	1.25	63
	57	1',2,3,3',4,4',6'-hepta- <i>O</i> -acetil-6- <i>O</i> -crotonil sacrose	1.26	64
	78	1-ethoxyethyl-2,2,2-trifluoroacetate	2.1	115
	P0	poli(etilviniléter)	2.2	115

Estrutura	Nº	Nome	Exp.	
	<b>P1</b>	poli (1',2,3,3',4,4',6-hepta- <i>O</i> -benzil-6'- <i>O</i> -metacrilatoisacarose-bloco-poli (etilviniléter)	2.3	116
	<b>P2</b>	poli (1',2,3,3',4,4',6-hepta- <i>O</i> -benzil-6'- <i>O</i> -crotonatoisacarose-bloco- Poli (etilviniléter)	2.4	117
	<b>P3</b>	poli (1',2,3,3',4,4',6-hepta- <i>O</i> -benzil-6'- <i>O</i> -vinilbenzilsacarose)-bloco-polietilviniléter)	2.5	118

Estrutura	Nº	Nome	Exp.	Pág.
	<b>P4</b>	poli(1',2,3,3',4,4',6-hepta- <i>O</i> -benzil-6'- <i>O</i> - vinilsacarose-bloco- poli (etilviniléter))	2.6	119
	<b>P5</b>	poli(6- <i>O</i> -metacril sacarose-bloco- poli (etilviniléter))	2.7	120
	<b>P6</b>	poli(6- <i>O</i> -crotonil sacarose-bloco- poli (etilviniléter))	2.8	121



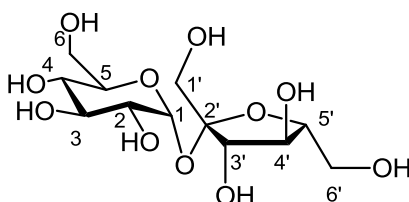
## 1. Capítulo I. Síntese de derivados da sacarose

### 1.1. Objectivo

Matérias-primas sustentáveis e renováveis, materiais recicláveis e políticas ambientais menos poluentes são preocupações dominantes na sociedade do Século XXI. Ainda hoje, a indústria química continua a utilizar principalmente derivados do carvão e do petróleo, os quais terão de ser, cada vez mais, substituídos por fontes renováveis para reduzir a dependência do carbono fossilizado. Do mesmo modo, as tecnologias poluentes terão de ser substituídas por alternativas mais limpas.

O presente projecto teve como principal objectivo, o desenvolvimento de novas metodologias sustentáveis de síntese e a valorização dos glúcidos como fonte renovável de biomassa para aplicação na síntese de novos materiais.

A sacarose é uma molécula polifuncional, altamente oxigenada e quimicamente sensível.<sup>1</sup> Trata-se de um dissacárido composto por um resíduo de glucose e outro de frutose, unidos pelos carbonos anoméricos de ambos os resíduos. Como tal, não possui a ligação hemiacetálica, pelo que se trata dum glúcido não redutor. Isto faz com que a química da sacarose seja essencialmente a química dos grupos hidroxilo (3 primários e 5 secundários),<sup>2</sup> evitando-se muitas reacções laterais que ocorrem com glúcidos redutores.



(1) Sacarose

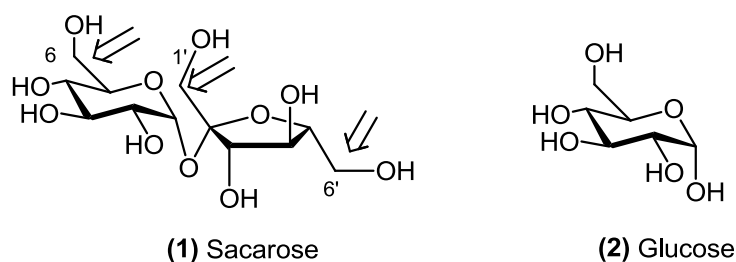
Devido a estas características e pelo facto de ser uma molécula de ocorrência natural espalhada por várias partes do mundo e por ser não-tóxica, biocompatível e biodegradável,<sup>3</sup> a sacarose é um composto particularmente adequado a ser utilizado como material de partida para a síntese de produtos comerciais que são ainda produzidos à base de derivados de petróleo.

A transformação directa da sacarose não protegida com vista à preparação de derivados com interesse industrial é no entanto uma tarefa árdua<sup>2</sup> dependente da capacidade de controlar a reactividade relativa dos diferentes grupos hidroxilo. É difícil controlar o nível

de substituição obtido numa determinada reacção, pelo que muitas vezes se tem de recorrer a catalisadores ou a protecções selectivas de determinados grupos hidroxilo para deixar outros disponíveis para as reacções pretendidas. A estas protecções, seguem-se inevitavelmente reacções de desprotecção, o que faz com que o rendimento global destes processos torne a química da sacarose menos apelativa, tornando-se também mais desafiante, ao tentar ultrapassar estas etapas.

Assim, um dos objectivos actuais da química da sacarose é o desenvolvimento de estratégias de síntese quimiosselectivas que minimizem o número de passos necessários, com vista a melhorar não só os rendimentos obtidos, mas também a minimizar o tempo envolvido na síntese dos respectivos compostos.

A química da sacarose constitui um desafio, devido aos oito grupos hidroxilo, três primários e cinco secundários.



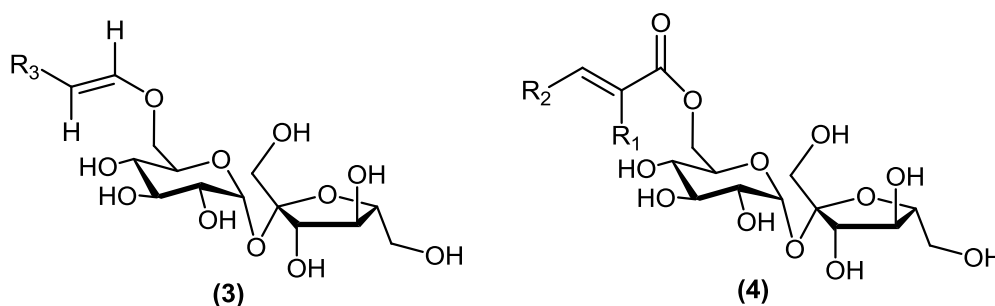
**Figura 1.1 Estruturas químicas da sacarose e da glucose**

Ao contrário da glucose, na qual a ligação hemiacetálica pode constituir um alvo selectivo, na sacarose os carbonos anoméricos, quer da glucose, quer da frutose, estão envolvidos na ligação glicosídica, o que faz com que a sacarose seja um glúcido não-redutor. Assim, as reacções da sacarose restringem-se às reacções dos oito grupos hidroxilo livres (3 primários e 5 secundários) (Figura 1.1). O controlo da quimiosselectividade revela-se assim o desafio essencial no desenvolvimento do potencial da química da sacarose. Torna-se assim imperativo compreender a reactividade relativa dos diferentes grupos hidroxilo e saber controlar as suas transformações. Esta compreensão permite estabelecer relações estrutura-propriedades, o que pode proporcionar uma previsão do tipo de estruturas com potencial carácter promissor no alcance das propriedades pretendidas.

Neste contexto, com o trabalho desenvolvido e seguidamente apresentado, pretendeu-se contribuir para uma mais vasta aplicação de glúcidos em síntese orgânica, tendo em mente as seguintes etapas:

- 1) Estudar a quimiosselectividade dos grupos hidroxilo.
- 2) Ligar quimiosselectivamente sistemas insaturados, principalmente sistemas  $\pi$  do tipo éteres e ésteres vinílicos
- 3) Sintetizar unidades poliméricas quirais.
- 4) Obter polímeros potencialmente biodegradáveis e biocompatíveis.
- 5) Utilização de reacções assistidas por microondas em química orgânica como alternativa às condições tradicionais.
- 6) Possibilidade de efectuar reacções limpas.

Assim, um dos nossos objectivos residiu na obtenção quimiosselectiva de derivados mono-insaturados na posição 6 (Figura 1.2), recorrendo a reacções de Mitsunobu<sup>4</sup>.



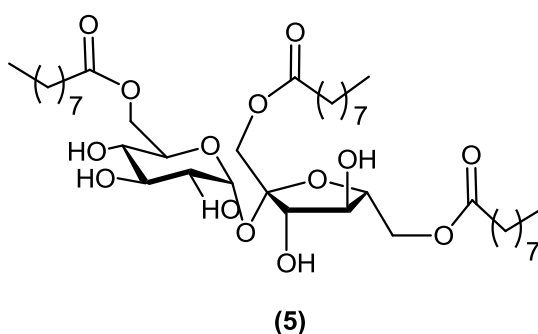
**Figura 1.2 Esquema de derivados mono-insaturados da sacarose**

Posteriormente, explorou-se a quimiosselectividade em diferentes reacções de mono- e dissustituição, nas posições 6 e 6', na síntese de outros derivados da sacarose, a fim de contribuir para uma biblioteca de compostos úteis em síntese orgânica. Neste trabalho, para além da utilização da síntese convencional, foi também aplicada a irradiação de microondas<sup>5</sup> com o objectivo de alcançar uma redução na quantidade de solventes usados nos meios reaccionais e conseguir operar em condições de reacção menos agressivas, quer em relação aos reagentes envolvidos, quer para o ambiente. Por outro lado, ao utilizar-se a irradiação com microondas era previsível uma acentuada redução no tempo de reacção necessário, o que tornaria os processos economicamente mais viáveis.



## 1.2. Introdução

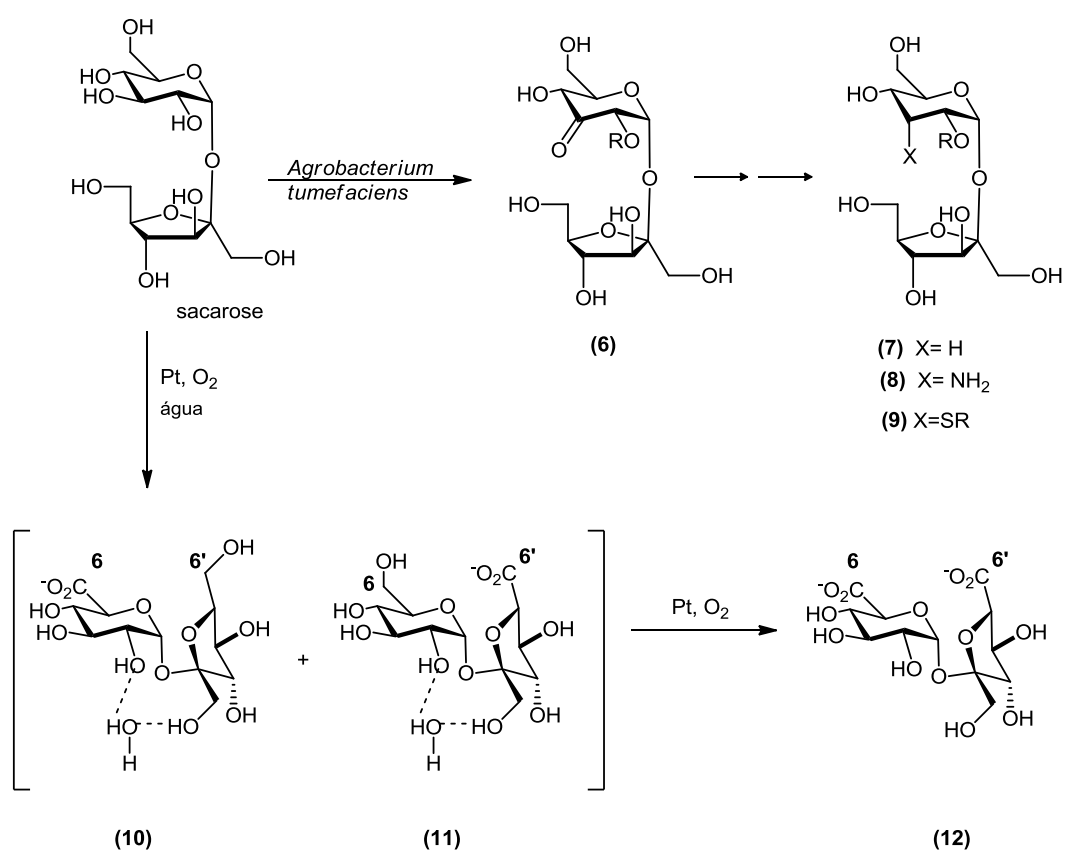
A crescente pressão para encontrar uma fonte renovável de matéria orgânica que possa tornar-se uma alternativa aos combustíveis fósseis, faz com que a química dos glúcidos e entre estes a sacarose, se revista de uma importância crucial, centrando-se na síntese de compostos com elevado valor acrescentado, como por exemplo, o 1',6,6'-*O*-trioctanoil-sacarose, com potencial interesse biológico.<sup>6</sup>



**Figura 1.3. Inseticida derivado da sacarose.<sup>6</sup>**

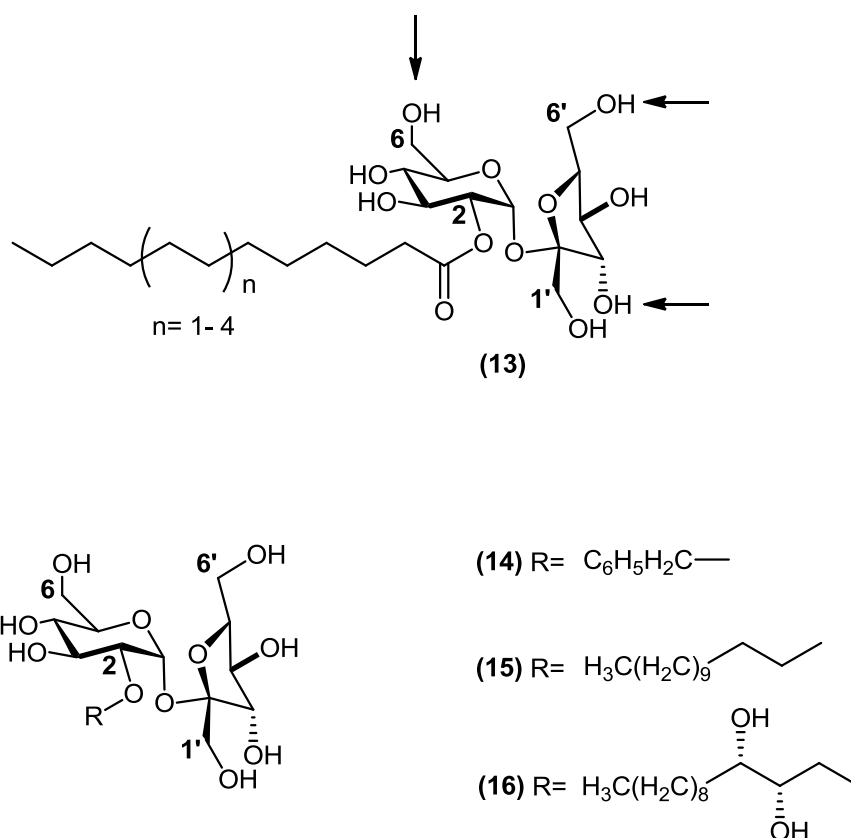
Entre os glúcidos, a sacarose produzida a partir de fontes renováveis, é a molécula orgânica mais abundante obtida à escala industrial (>125 Mt/ano); encontra-se largamente difundida no reino vegetal e constitui uma das principais fontes de energia para os seres vivos. Por outro lado, o facto de se tratar também de um composto puro opticamente activo de muito baixo custo,<sup>1</sup> pode conferir-lhe um grande potencial em síntese assimétrica. Apesar de haver alguma informação sobre a reactividade da sacarose, continua a ser necessário desenvolver muito trabalho de investigação de modo a que se possa superar a distância entre o desenvolvimento conceptual, tecnológico e económico existente para os glúcidos renováveis e a capacidade instalada para os combustíveis fósseis.<sup>7</sup>

Na realidade, apenas uma pequena percentagem da quantidade produzida tem sido utilizada como reagente químico.<sup>8</sup>



**Figura 1.4. Alguns produtos úteis resultantes da oxidação da sacarose<sup>9</sup>**

Ao consultar a literatura constata-se um forte investimento da comunidade científica na procura de novas aplicações, em várias áreas científicas, como seja, por exemplo, alguns produtos úteis resultantes da oxidação da sacarose, como por exemplo o composto **(12)** (Figura 1.4), ou os compostos **(13)** a **(16)** que possuem propriedades surfactantes (Figura 1.5).<sup>9</sup>

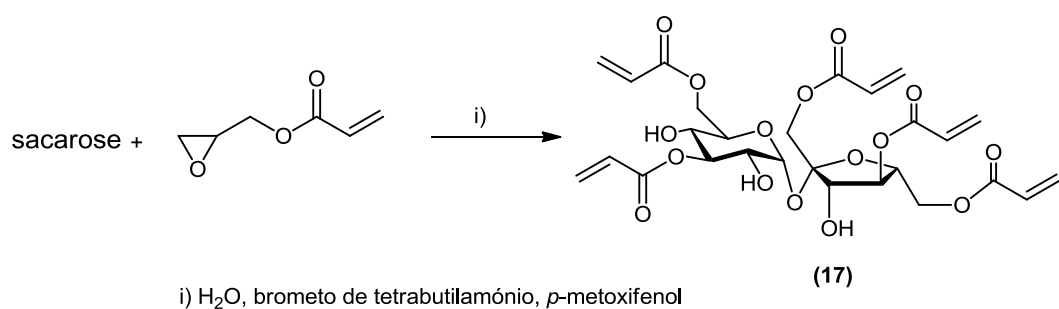


**Figura 1.5. Mono-ésteres e mono-éteres da sacarose com propriedades surfactantes úteis<sup>9</sup>.**

Uma das áreas científicas que tem recebido mais atenção é a área dos glicopolímeros (ou polímeros sacáridos). A primeira referência existente na literatura, feita por Haworth em 1945, não criava expectativas aliantes relativamente a este género de produtos, qualificando-os de materiais intratáveis, insolúveis e incapazes de fundir.<sup>10</sup> Estes produtos resultavam de processos de polimerização de monómeros constituídos por sacáridos substituídos com grupos acrilato ou metacrilato.

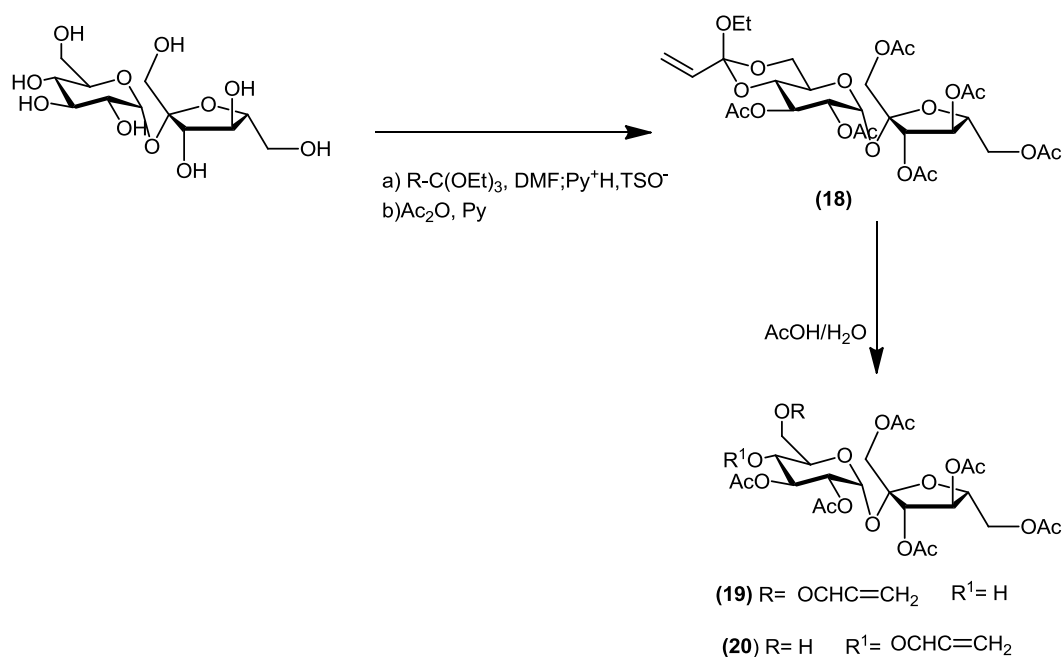
A partir desta experiência, que constituiu um alerta para esta área, a preparação de monómeros derivados de glúcidos incorporando duplas ligações polimerizáveis, nomeadamente grupos vinilo com vista à formação correspondente dos poli-(vinilsacáridos), tem sido extensa e variada.<sup>11</sup>

A derivatização directa, normalmente química, da sacarose para inserir grupos vinílicos representa um acesso rápido e fácil para formar monómeros de sacarose, mas frequentemente não é quimiosselectiva (Figura 1.6).<sup>12</sup>



**Figura 1.6. Reacção da sacarose com acrilato de glicídilo.**<sup>12</sup>

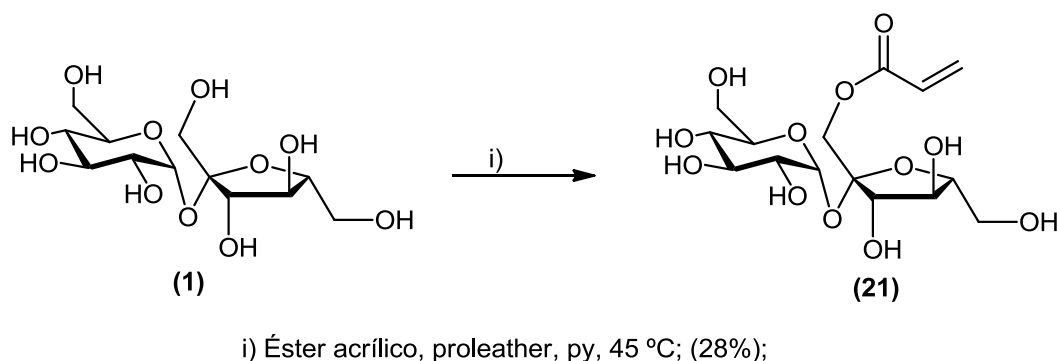
No princípio dos anos noventa Gelas e colaboradores<sup>13</sup> publicaram uma estratégia química que permitia obter a funcionalização quimiosselectiva da sacarose com uma única unidade vinílica no glúcido. A dificuldade desta via sintética reside no controlo da substituição quimiosselectiva no processo de desprotecção do acetal (**18**), obtendo-se dois produtos, (**19**) e (**20**) na proporção de 1:1 sem hipótese de favorecer a formação de um deles (Figura 1.7).



**Figura 1.7. Produtos resultantes da remoção do acetal.**<sup>13</sup>

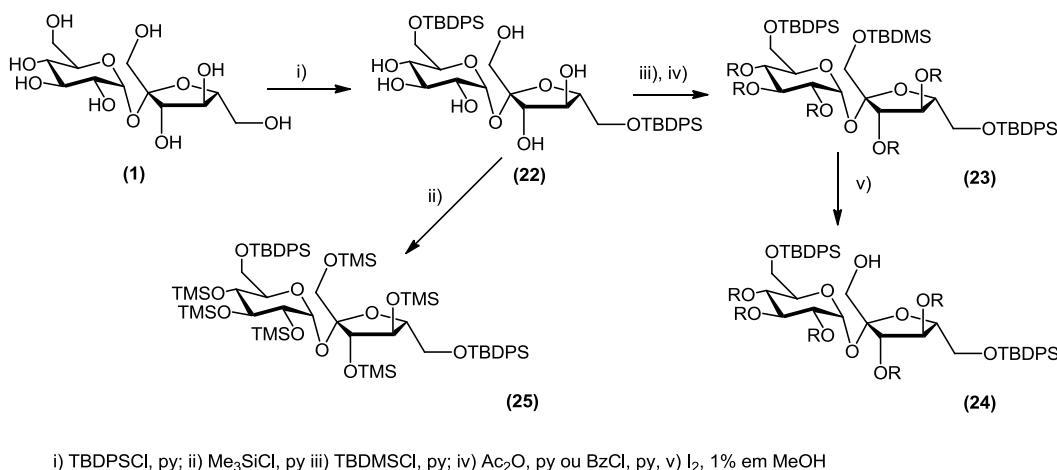
A diferenciação do hidroxilo primário 1' foi alcançada por via enzimática. Por exemplo, o Proteinase N, permitiu a acilação específica da sacarose na posição 1', obtendo-se o composto (**21**) com um rendimento de 28% (Figura 1.8).<sup>14</sup>





**Figura 1.8. Acilação enzimática quimiosseletiva do hidroxilo primário 1' da sacarose.**<sup>14</sup>

O estudo da reactividade da sacarose baseia-se essencialmente em explorar a quimiosseletividade dos diferentes grupos hidroxilo.<sup>1, 2</sup> O exemplo indicado na Figura 1.9 é demonstrativo da quimiosseletividade encontrada em reacções com éteres de silício, constatando-se que, nas condições experimentais usadas, se consegue diferenciar a posição 1' das posições 6' e 6 (grupos hidroxilos primários), pelo facto de usar reagentes da mesma família (éteres de silício), mas com um arranjo espacial distinto.

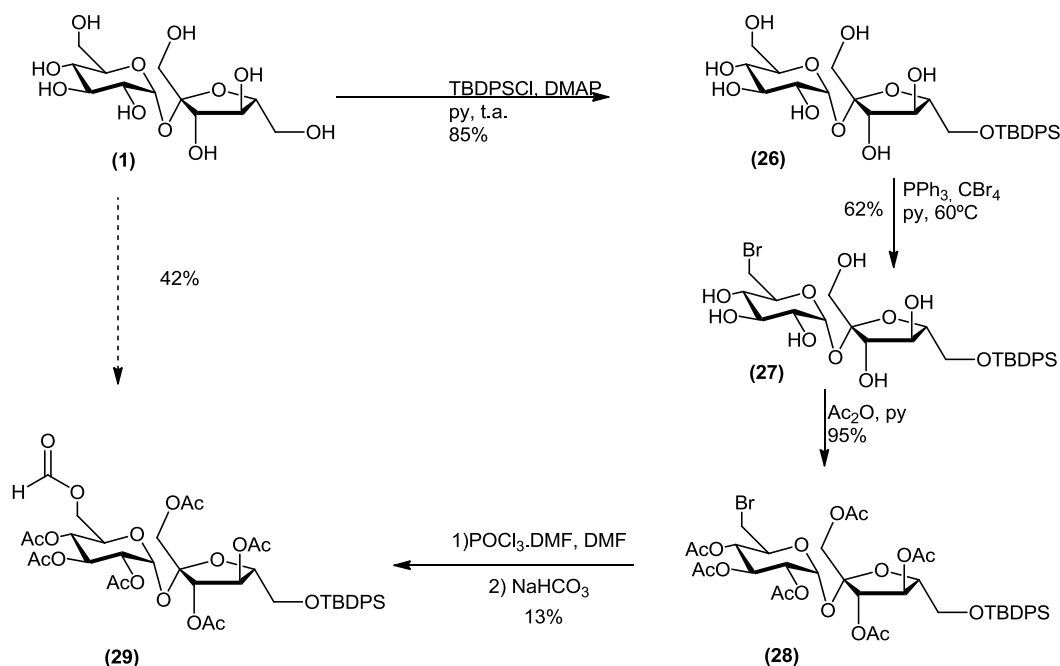


**Figura 1.9. Esquema reaccional ilustrativo da quimiosseletividade dos grupos hidroxilo primários com reagentes de silício.**<sup>15-17</sup>

Em geral, é aceite que substituintes volumosos como o *tert*-butildifenilsilano (TBDPS) ou o Tritilo são introduzidos preferencialmente nas posições primárias segundo a ordem 6'-OH > 6-OH >> 1'-OH (Figura 1.9).<sup>18</sup>

A ligação éter é uma ligação muito estável permitindo, por isso, estabelecer alguma reactividade relativa entre os grupos hidroxilo primários da sacarose. Trata-se duma

reação controlada cineticamente, o que faz com que a primeira substituição dependa apenas da reactividade relativa destes grupos. Com efeito, tirando partido da quimioderivatização da sacarose na posição 6' com cloreto de *tert*-butildifenilsilano (TBDPSCI) conseguiu-se desenhar uma estratégia conducente ao derivado da sacarose formilado na posição 6 (**29**) (Figura 1.10).<sup>19</sup>

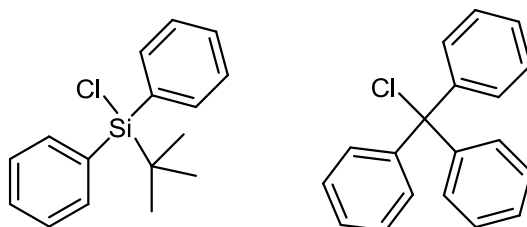


**Figura 1.10. Exemplos da quimioseletividade relativa dos grupos hidroxilo primários<sup>19</sup>.**

A quimiosseletividade das reacções na sacarose depende de vários factores, como sejam, a natureza do electrófilo, do catalisador e do solvente. Os exemplos das reacções de substituição, acima mencionados, são principalmente demonstrativos do efeito de impedimento estéreo. Com efeito, uma das estratégias exploradas na quimiofuncionalização da sacarose passa pela derivatização na forma de éteres, tirando partido do efeito do impedimento estéreo do substituinte usado. Verificou-se que a utilização de reagentes com diferentes arranjos espaciais permite a diferenciação entre grupos hidroxilo primários. Assim, a reacção com cloretos de sililo ou de tritilo permite uma selectividade nas posições 6 e 6' em relação à posição 1' por esta estar mais impedida devido à proximidade do carbono quaternário C2', reagindo, por isso, mais lentamente.

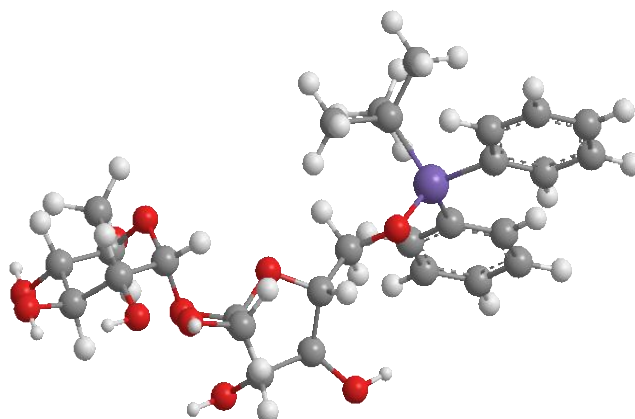
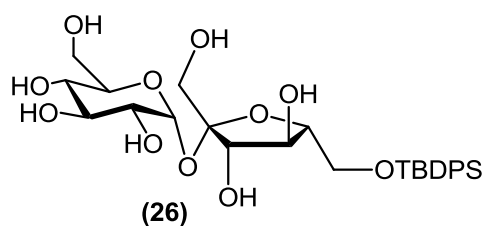
Por outro lado, o cloreto de *tert*-butildifenilsilano (TBDPSCI) pode actuar quimiosseletivamente, reagindo preferencialmente na posição 6' (49%),<sup>16</sup> em relação ao

grupo da posição 6. Assim, só quando é utilizado TBDPSCl em excesso se obtêm o di e o triéter nas posições primárias (6', 6 e 1'). (Figura 1.12Figura 1.13)

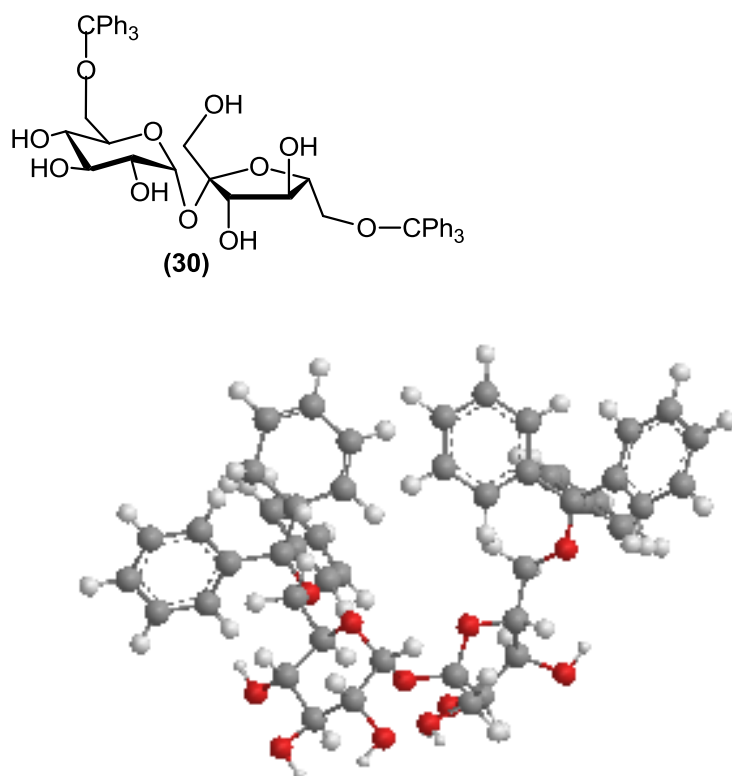


**Figura 1.11. Estrutura química de TBDPSCl e de cloreto de Tritilo**

Menos selectivo é o cloreto de tritilo que produz quase a mesma proporção dos derivados monossubstituídos 6 e 6'. O triéter é também facilmente conseguido quando se usa um excesso de cloreto de tritilo<sup>1</sup>.



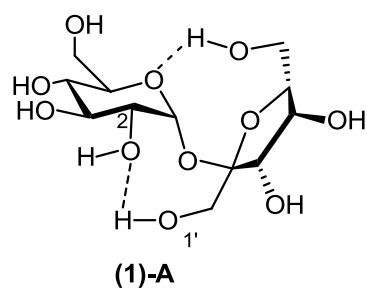
**Figura 1.12. Estrutura química e 3D de 6'-*O*-*tert*-butildifenilsacarose (26).**



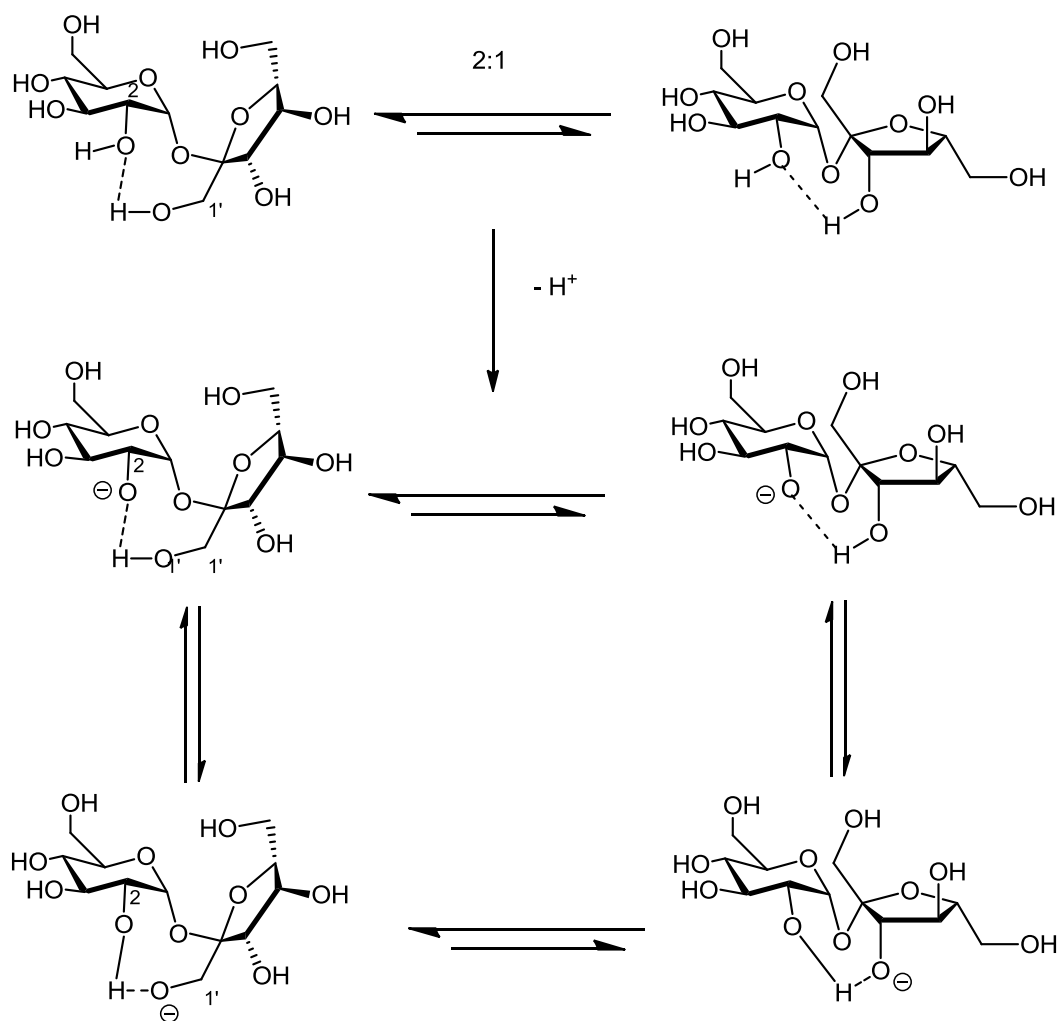
**Figura 1.13. Estrutura química e 3D de 6,6'-*O*-ditritilsacarose**

A fim de encontrarmos uma base de sustentação para a quimiosselectividade entre os hidroxilos primários, em função de eventual impedimento estereoquímico, fizemos uma breve pesquisa bibliográfica sobre as possíveis conformações da molécula de sacarose.

A estrutura conformacional da sacarose é essencialmente assegurada pela rede de interações intramoleculares por “pontes de hidrogénio” entre grupos hidroxilo da glucose e da frutose. No estado sólido, existem duas pontes de hidrogénio responsáveis pela conformação da sacarose: uma ligação forte entre o 2-OH da glucose e o 1'-OH da frutose e uma ligação mais fraca entre o 6'-OH da frutose e o oxigénio piranosídico da glucose, *Op.*<sup>20</sup>(Figura 1.14). No entanto, quando em solução com solventes polares apróticos, esta última ligação é rapidamente quebrada passando a haver uma competição de interacção entre os grupos hidroxilos nas posições 1'e 3' pelo hidroxilo na posição 2, conduzindo a um equilíbrio entre duas conformações principais A e B (Figura 1.15).

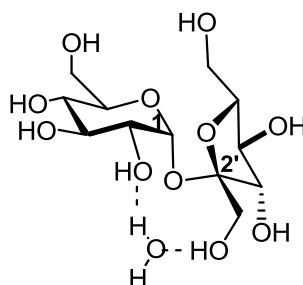


**Figura 1.14. Comportamento conformacional da sacarose no estado sólido.** <sup>20</sup>

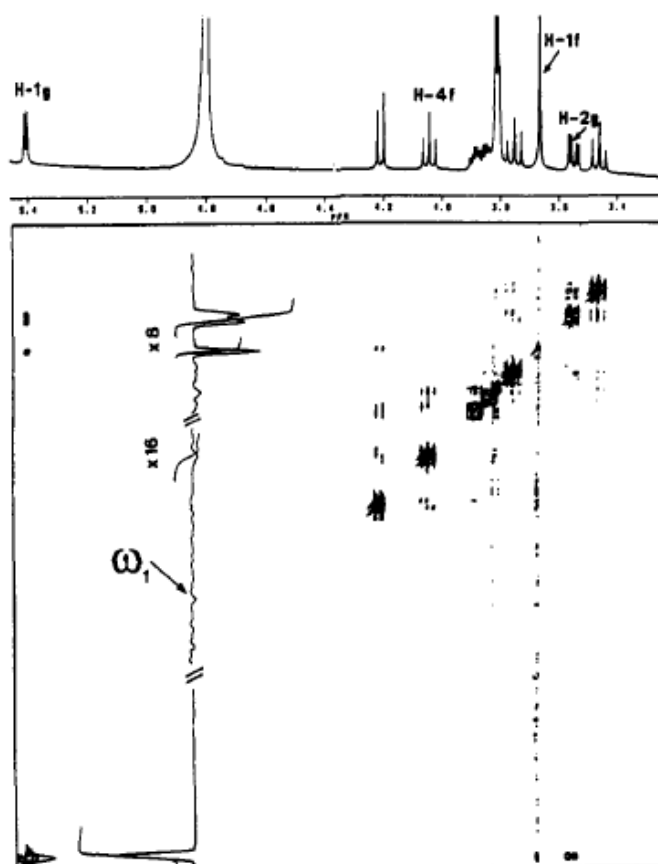


**Figura 1.15. Confórmeros (A e B) da sacarose (1) em solvente polar aprótico (ex: DMF ou DMSO)<sup>21</sup> sugeridos por estudos de <sup>1</sup>H RMN<sup>22</sup> e dos monoalcóxidos (A' a B'') resultantes por desprotonação com NaH.**

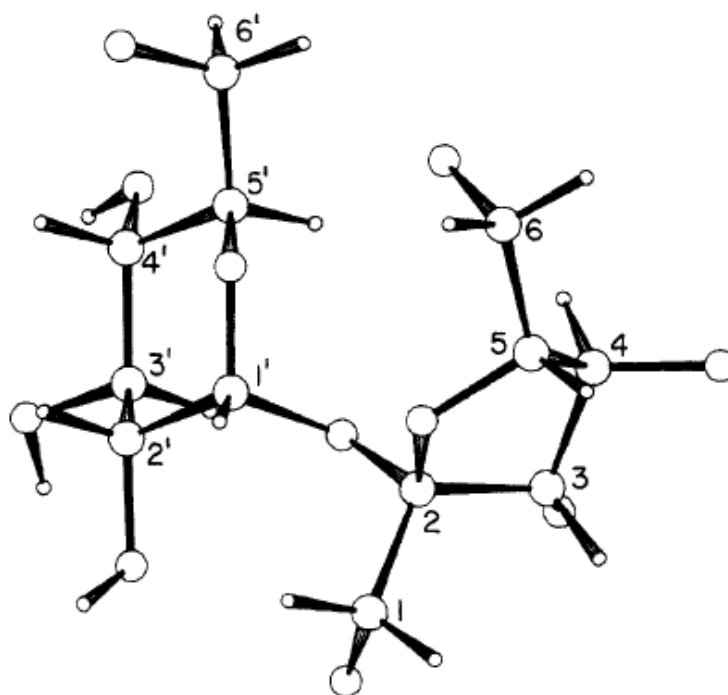
O comportamento conformacional da sacarose em água (Figura 1.16) foi determinado por RMN e modelação molecular<sup>23-25</sup> complementado por estudos de RMN de próton na sacarose polideuterada<sup>26</sup> (Figura 1.17 e Figura 1.18).



**Figura 1.16.** Conformação da sacarose (1) em água, envolvendo uma molécula de água em ponte entre O-2 e OH-1'

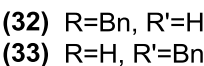


**Figura 1.17.** Espectro 400-MHz <sup>1</sup>H NOESY de uma solução 0.06 M de sacarose em D<sub>2</sub>O (δH = 4.8 ppm), confirmando a conformação em cadeira <sup>4</sup>C<sub>1</sub> do resíduo de glucose. No correspondente espectro 1D (em cima) H-1g (H-1), H-4f (H-4'), H-1f (H-1'), e H-2g (H-2) estão assinalados.<sup>23</sup>



**Figura 1.18. Estrutura do cristal de sacarose deuterada evidenciando a orientação preferida se o campo magnético for perpendicular ao plano do papel.<sup>26</sup>**

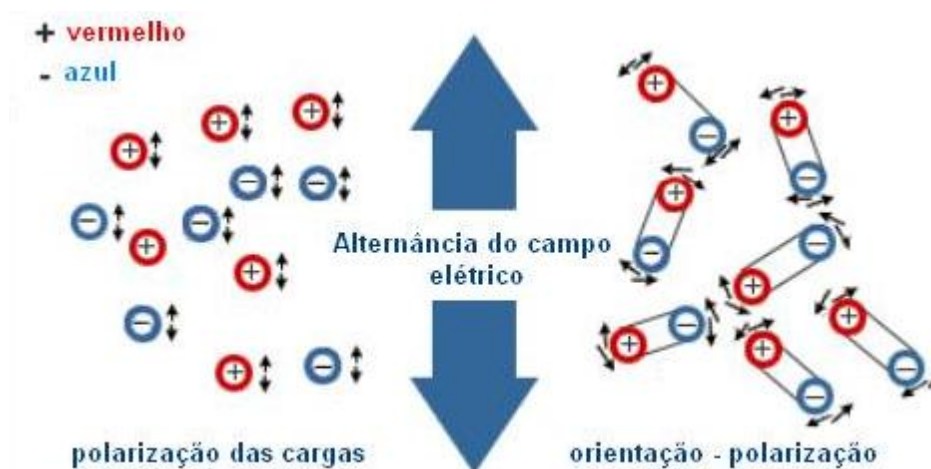
Com base nesta observação, o grupo 2-OH deverá ser o mais ácido, pelo que potencializa a possibilidade de obtenção, como produto principal, do derivado monossustituído na posição 2. Com efeito, a benzilação da sacarose usando hidreto de sódio como base e em DMF (Figura 1.19) conduziu aos produtos benzilados nas posições 2 (produto principal), 1' e 3', com um rendimento global de 69% e na proporção 11:2:1. Este resultado apoia o arranjo espacial da sacarose proposta por Lichtentahler et al.,<sup>20</sup> aquando em solvente polar aprótico.



Actualmente, existem estratégias que foram desenvolvidas para a síntese selectiva de derivados éter, éster, amino e halogenados da sacarose que tiram partido da quimiosselectividade de determinadas reacções para a obtenção destes derivados com melhores rendimentos e processos mais simples e directos, logo menos morosos. Todos os métodos que permitam alcançar selectividade e que explorem as características inerentes à sacarose juntamente com a ajuda de catalisadores, químicos ou enzimáticos, contribuem para a eficiência do método, diminuindo a quantidade de produtos secundários e portanto, facilitando os processos de separação.<sup>27</sup>

16





**Figura 1.20. Orientação e polarização das cargas sob irradiação com microondas**

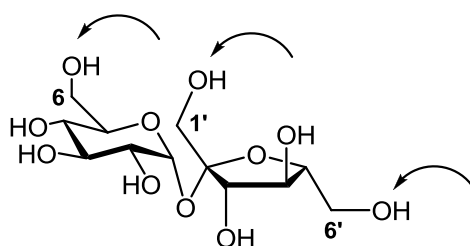
O equipamento de MO monomodal, (Figura 1.21), permitiu ultrapassar as incertezas associadas aos fornos domésticos, uma vez que permite controlar as condições de temperatura e pressão no meio reaccional, usando uma sonda. Por outro lado, é possível usar um *software* que permite a fácil monitorização e controlo do processo, possibilitando condições de reacção precisas e reproduzíveis.<sup>5</sup> Este tipo de aquecimento tem também sido utilizado recentemente na síntese de polímeros, tendo-se revelado bastante útil, conforme testemunhado pelo aumento exponencial de publicações nesta área<sup>30</sup>.



**Figura 1.21. Fotografia do equipamento utilizado.**

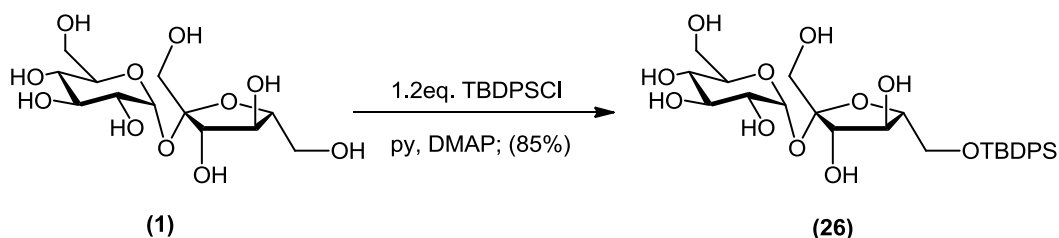
No nosso grupo, tem-se investido no desenvolvimento da síntese quimiosselectiva de diferentes derivados éter e éster da sacarose e sua aplicação,<sup>17, 31-35</sup> usando condições reaccionais convencionais. Nestas condições, foram feitas modificações selectivas da sacarose (**1**), como por exemplo, nas posições seguidamente indicadas nos respectivos esquemas:

- i) nos três hidroxilos primários (6, 1', 6', Figura 1.22) ou em dois deles (6,6');  
ou
- ii) apenas num hidroxilo (6, 6' ou 1') .

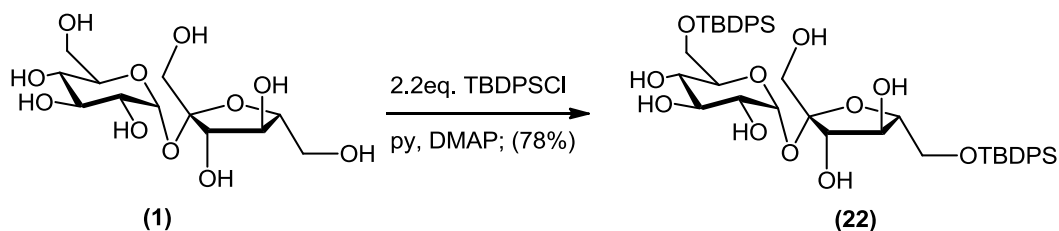


**Figura 1.22.** Hidroxilos primários competitivos em reacções de substituição.

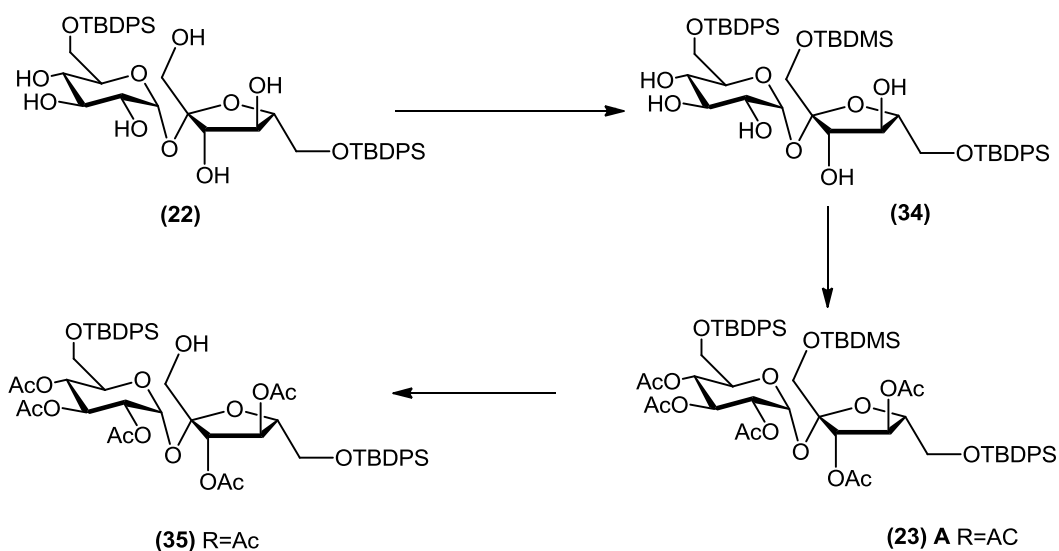
Nas Figura 1.23, 1.24.eFigura **1.25**. encontram-se indicados alguns exemplos:



**Figura 1.23.** Reacção de monossililação do hidroxilo 6' da sacarose.<sup>16</sup>



**Figura 1.24.** Reacção de obtenção do derivado dissilado da sacarose<sup>16</sup>



**Figura 1.25. Desprotecção selectiva do TBDMS.<sup>17</sup>**

Numa outra vertente e na procura de métodos alternativos mais limpos, investiu-se na funcionalização quimiosselectiva da sacarose, mas recorrendo à irradiação por MO de modo a permitir uma notável economia de tempo e de energia.<sup>36</sup>

Ao longo do trabalho seguidamente descrito, investiu-se na síntese de vários derivados da sacarose com eventual aplicação como monómeros de partida na síntese de polímeros anfifílicos através da metodologia de polimerização viva.<sup>37</sup> (Capítulo II)



### 1.3. Discussão dos resultados obtidos

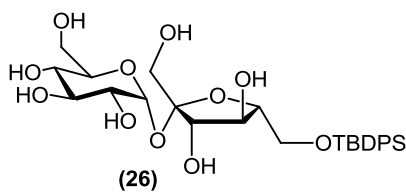
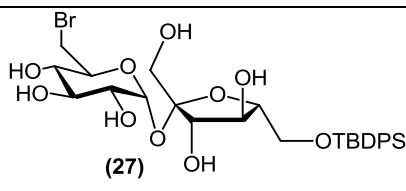
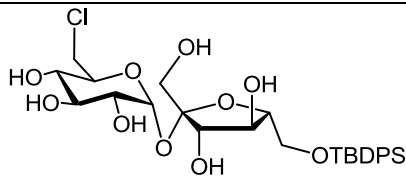
A manipulação laboratorial da sacarose apresenta algumas dificuldades causadas pela sua reduzida solubilidade em solventes orgânicos. Com efeito, a sacarose, pelo facto de possuir 8 grupos hidroxilo, a nosso conhecimento, é solúvel em poucos solventes para além da água: dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) e piridina. Em contrapartida, sendo estes solventes polares apróticos, com elevados pontos de ebulição (153°C, 189°C e 115°C, respectivamente) e um dipolo relativamente alto, podem ser muito úteis para processar reacções sob irradiação de microondas ao permitirem um aquecimento rápido e uniforme da mistura reaccional.

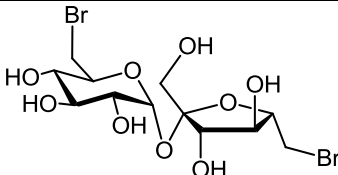
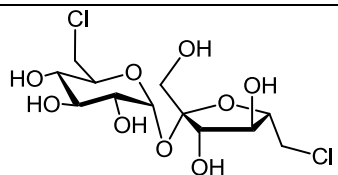
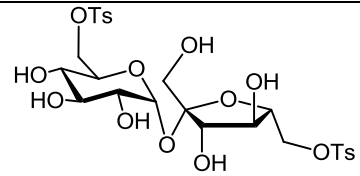
A temperatura máxima a que foram realizadas as experiências sob irradiação de microondas foi escolhida tendo em consideração o ponto de ebulição dos componentes da mistura reaccional, incluindo o solvente utilizado.

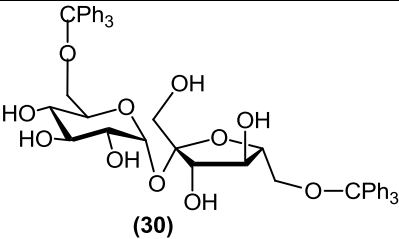
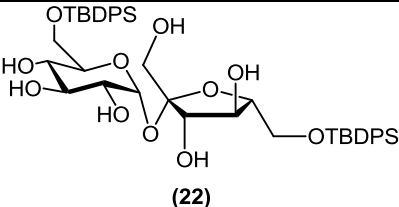
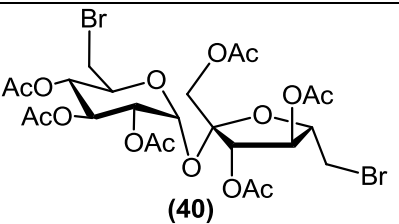
Optou-se por estabelecer uma potência máxima a ser utilizada em todas as reacções estudadas (300 W), para que os resultados pudessem ser comparados em função de outras variáveis; em contrapartida, em cada caso, foi usado um tempo de reacção que permitisse otimizar o rendimento obtido.

Tomando por base estas condições experimentais, foram encontrados protocolos para a síntese de derivados de sacarose, que tiram partido da irradiação por microondas, com menores tempos de reacção em relação aos correspondentes métodos tradicionais. Em vários casos observou-se uma diferença drástica (Tabela 1.1).

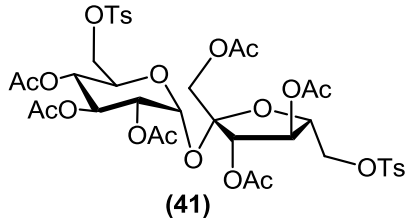
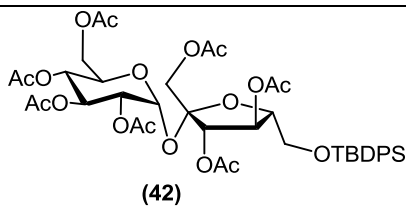
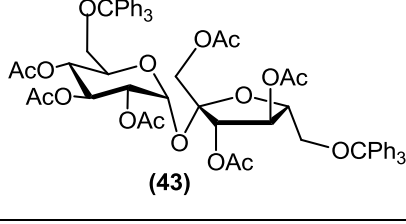
**Tabela 1.1 Comparação dos resultados obtidos pelo método convencional e sob irradiação com microondas**

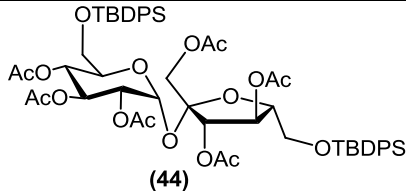
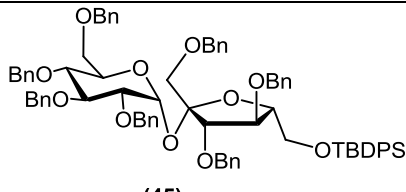
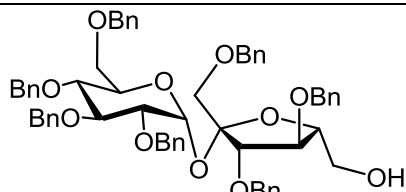
<b>Composto estrutura</b>	<b>Condições Experimentais Microondas</b>	<b>Reagentes</b>	<b>Tempo (min)</b>	<b>Rendimento (%)</b>	<b>Condições Convencionais</b>	<b>Rendimento (%),</b>
 <p>(26)</p>	90°C/ 300W	(1) 1,1 eq de TBDPSCl DMAP piridina	5	80	t.a./ 4 h	85 <sup>33</sup>
 <p>(27)</p>	90°C/ 300W	(26) CBr <sub>4</sub> , PPh <sub>3</sub> , piridina	5	65	60 °C/ 1 h	62 <sup>38</sup>
 <p>(36)</p>	70°C/ 300W	(26) CCl <sub>4</sub> , PPh <sub>3</sub> piridina	5	69	70 °C/ 2 h	50

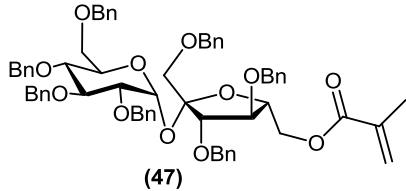
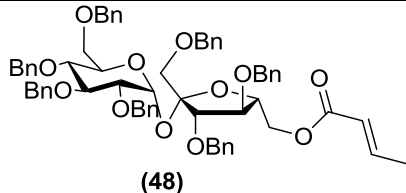
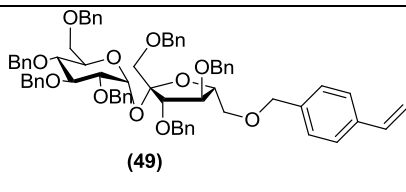
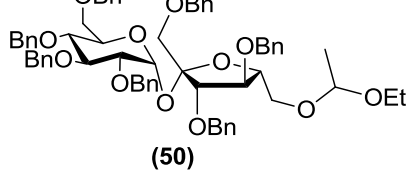
Composto estrutura	Condições Experimentais Microondas	Reagentes	Tempo (min)	Rendimento (%)	Condições Convencionais	Rendimento (%),
 <b>(37)</b>	90°C/ 300W	<b>(1)</b> CBr <sub>4</sub> , PPh <sub>3</sub> , piridina	10	76	70 °C/ 2 h	91 <sup>39</sup>
 <b>(38)</b>	70°C/ 300W	<b>(1)</b> CCl <sub>4</sub> , PPh <sub>3</sub> , piridina	10	73	70 °C/ 2 h	65-75 <sup>40</sup>
 <b>(39)</b>	90°C/ 300W	<b>(1)</b> TsCl, DMAP, piridina	5	54	r.t./ 24 h	21 <sup>41</sup>

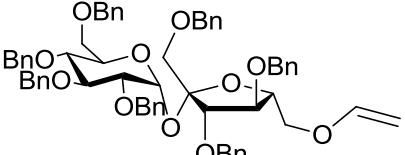
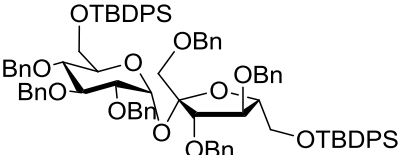
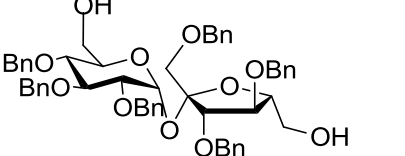
Composto estrutura	Condições Experimentais Microondas	Reagentes	Tempo (min)	Rendimento (%)	Condições Convencionais	Rendimento (%),
 <p>(30)</p>	90°C/ 300W	(1) TrCl, DMAP, piridina	5	84	r.t./ 48 h	50 <sup>42</sup>
 <p>(22)</p>	90°C/ 300W	(1) 2.2 eq TBDPSCl, DMAP, piridina	5	85	60 °C/ 27 h	78 <sup>16</sup>
 <p>(40)</p>	90°C/ 300W	(37) (CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O, piridina	5	96-98	t.a./ 12 h	96-98

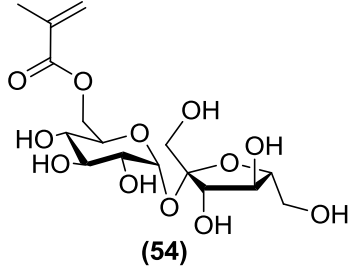
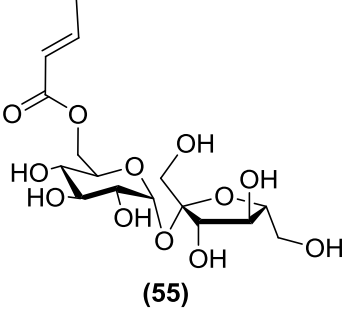


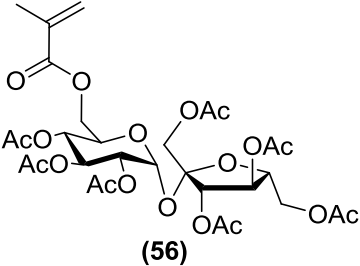
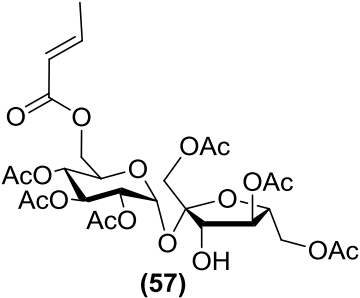
Composto estrutura	Condições Experimentais Microondas	Reagentes	Tempo (min)	Rendimento (%)	Condições Convencionais	Rendimento (%),
 <p>(41)</p>	90°C/ 300W	(39) (CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O, piridina	5	96-98	t.a./ 12 h	96-98
 <p>(42)</p>	90°C/ 300W	(26) (CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O, piridina	5	96-98	t.a./ 12 h	96-98
 <p>(43)</p>	90°C/ 300W	(30) (CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O, piridina	5	96-98	t.a./ 12 h	96-98

Composto estrutura	Condições Experimentais Microondas	Reagentes	Tempo (min)	Rendimento (%)	Condições Convencionais	Rendimento (%),
 <p>(44)</p>	90°C/ 300W	(22) (CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O, piridina	5	96-98	t.a./ 12 h	96-98
 <p>(45)</p>	145°C/ 300W	(26) NaH/BnBr, DMF	5	71	t.a./ 5 h	80 <sup>33</sup>
 <p>(46)</p>	65°C/300W	(45) TBAF, THF	5	70	t.a./ 4 h	85 <sup>33</sup>

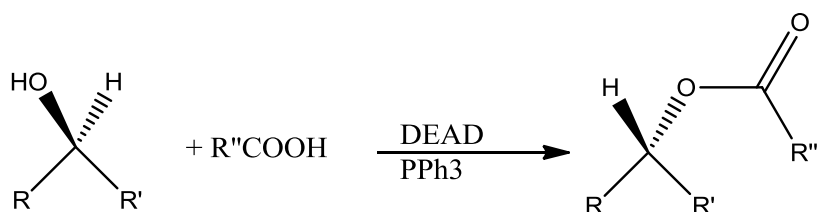
Composto estrutura	Condições Experimentais Microondas	Reagentes	Tempo (min)	Rendimento (%)	Condições Convencionais	Rendimento (%),
 <p>(47)</p>	35°C/300W	(46) (CH <sub>2</sub> =C(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> )O / NEt <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5	51	t.a./ 3 h	73 <sup>33</sup>
 <p>(48)</p>	35°C/ 300W	(46) (CH <sub>3</sub> CH=CHCO <sub>2</sub> )O NEt <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5	65	t.a./ 4 h	81 <sup>33</sup>
 <p>(49)</p>	145°C/ 300W	(46) NaH/ CH <sub>2</sub> =CHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Cl DMF	5	50	70 °C/ 4 h	46 <sup>35</sup>
 <p>(50)</p>	35°C/ 300W	(46) CH <sub>2</sub> =CHOEt, PPTS, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5	85	t.a./ 2 h	56 <sup>35</sup>

Composto estrutura	Condições Experimentais Microondas	Reagentes	Tempo (min)	Rendimento (%)	Condições Convencionais	Rendimento (%),
 <p>(51)</p>	35°C/ 100W	(50) TMSOTf, NEt <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	35	t.a./ 2 h	31 <sup>35</sup>
 <p>(52)</p>	145°C/ 300W	(22) NaH/BnBr, DMF	5	50	t.a/8h-	72
 <p>(53)</p>	65°C/300W	(52) TBAF, THF	5	70	t.a./3h-	70

Composto estrutura	Condições Experimentais Microondas	Reagentes	Tempo (min)	Rendimento (%)	Condições Convencionais	Rendimento (%),
 <p>(54)</p>	145°C/ 300W	(1) CH <sub>2</sub> =C(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> H PPh <sub>3</sub> , DIAD, DMF	10	40	t.a./ 30 h	49 <sup>43</sup>
 <p>(55)</p>	145°C/ 300W	(1) CH <sub>3</sub> CH=CHCO <sub>2</sub> H PPh <sub>3</sub> , DIAD, DMF	10	40	t.a./ 30 h	51 <sup>43</sup>

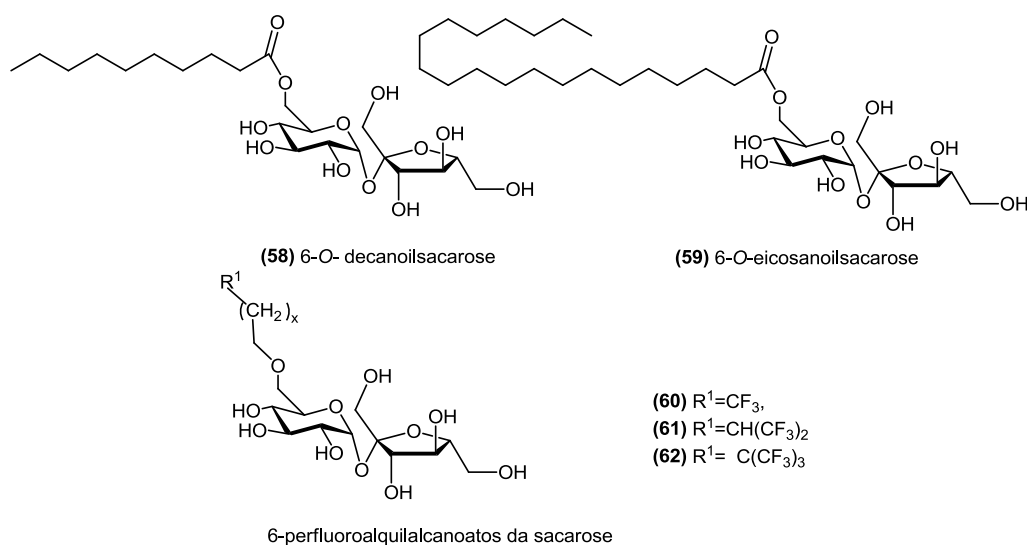
Composto estrutura	Condições Experimentais Microondas	Reagentes	Tempo (min)	Rendimento (%)	Condições Convencionais	Rendimento (%),
 <p>(56)</p>	90°C/ 300W	(54) (CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , piridina	5	96-98	t.a./ 12 h	96-98
 <p>(57)</p>	90°C/ 300W	(55) (CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , piridina	5	96-98	t.a./ 12 h	96-98

Uma das abordagens à síntese quimiosselectiva de ésteres da sacarose baseou-se no estudo da aplicação da reacção de Mitsunobu.<sup>4</sup> A reacção de Mitsunobu é uma reacção orgânica muito versátil que permite alquilar compostos ácidos, usando álcoois como agentes alquilantes (Figura 1.26). Normalmente decorre à temperatura ambiente num solvente aprótico anidro. O sistema trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>)/ azodicarboxilato dietílico (DEAD) é o mais usado, mas podem ser usadas outras fosfinas e azodicarboxilatos.



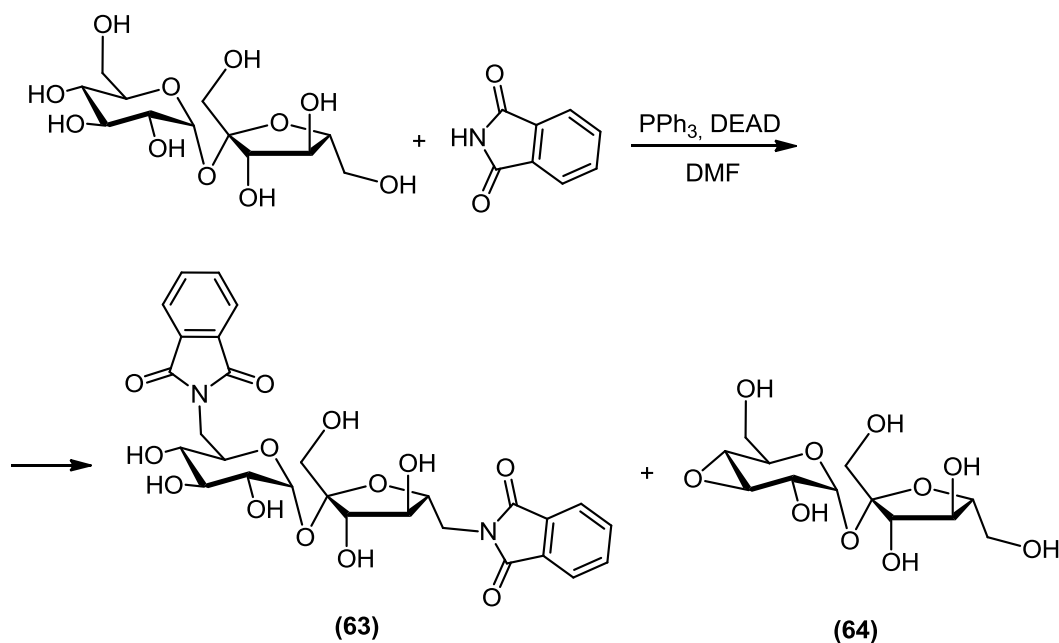
**Figura 1.26. Esquema geral da reacção de Mitsunobu**

A reacção de Mitsunobu é normalmente considerada como sendo um método promissor em reacções de esterificação quimiosselectiva. Este método, quando aplicado à sacarose, conduz à formação de 6,1',6'-triesteres ou 6,6'-diesteres,<sup>44, 45</sup> pelo que a ordem de reactividade dos grupos hidroxilos deverá ser: 6-OH = 6'-OH > 1'-OH > OH secundários. Consultando a literatura, constata-se que a reacção de Mitsunobu foi estudada na síntese de derivados de ácidos gordos<sup>46</sup> e 6-perfluoralcanoatos com aplicações biomédicas.<sup>47</sup> Alguns destes exemplos estão indicados na figura 1.27.



**Figura 1.27. Derivados de sacarose com ácidos gordos obtidos por reacção de Mitsunobu.**<sup>46, 47</sup>

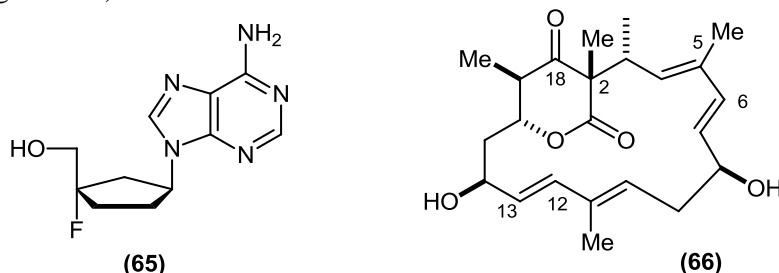
A reacção da sacarose não protegida com ftalimida, usando as condições reaccionais da reacção de Mitsunobu, permite obter os produtos de substituição dos grupos 6-OH e 6'-OH pelas unidades de ftalimida, enquanto os grupos hidroxilos secundários nas posições C-3' e C-4' são transformados em epóxido (**Fig. 1.28**).<sup>48</sup>



**Figura 1.28. Exemplo de reacção de Mitsunobu aplicada à sacarose com ftalimida**

Ao contrário de muitas reacções de condensação descritas na literatura<sup>49</sup>, as reacções de Mitsunobu são efectuadas sob condições suaves e permitem obter estereosselectividade, selectividade funcional e quimiosselectividade.

Por esta razão, esta metodologia tem sido usada na síntese de antibióticos macrolídios, nucleósidos, aminoácidos, aminoglúcidos, esteróides<sup>50</sup> e outros produtos naturais.<sup>51</sup> (figura 1.29).



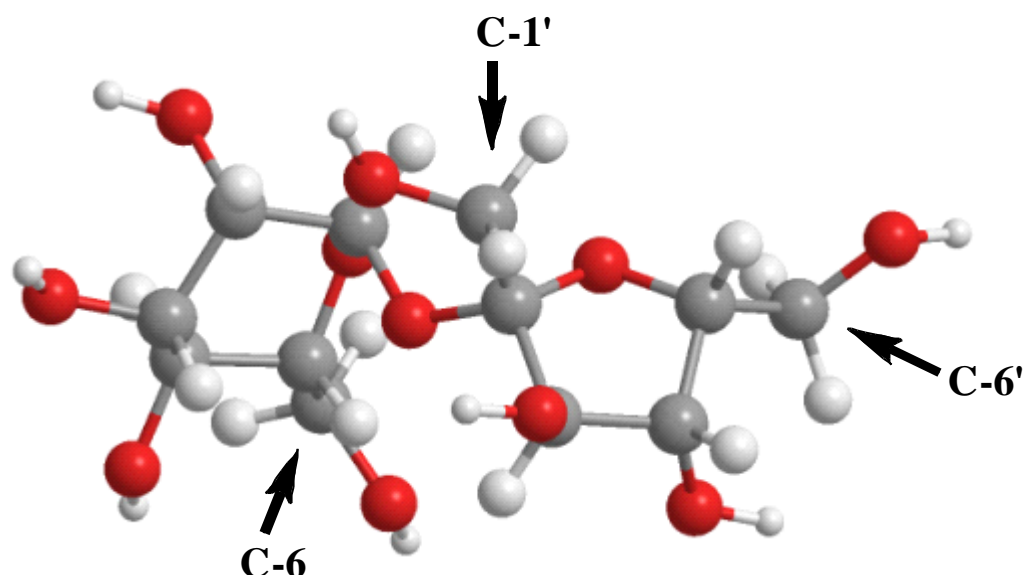
Nucleósido antiviral

Lancacidina C  
antibiótico antitumoral, isolado de *Streptomyces*

**Figura 1.29. Antiviral<sup>50</sup> e antibiótico<sup>51</sup> sintetizados por reacção de Mitsunobu**

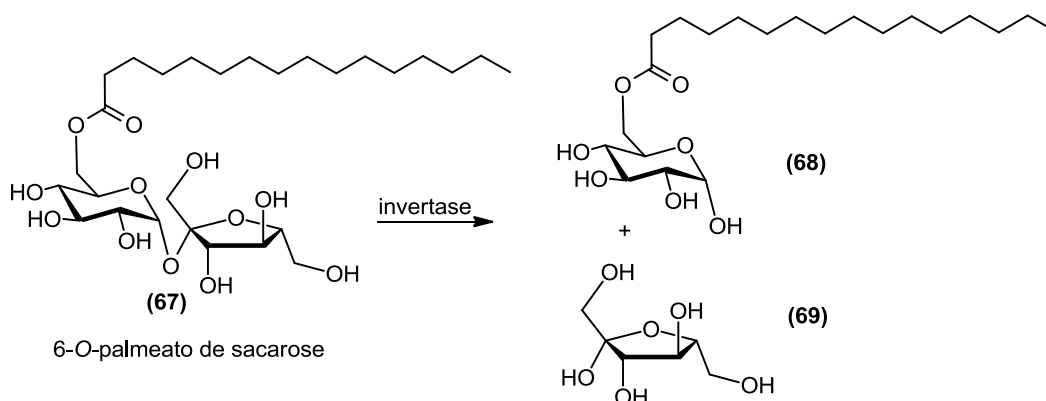


O mecanismo da reacção de Mitsunobu envolve a formação de intermediários fosforanos dialcoxitrifenílicos e admite-se que a selectividade observada resulte da sua formação preferencial em hidroxilos primários.

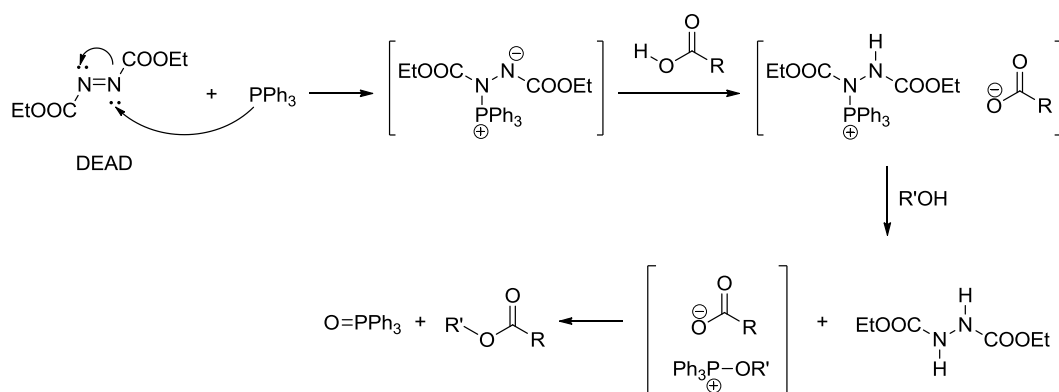


**Figura 1.30. Estrutura tri-dimensional da sacarose**

No caso da sacarose (Figura 1.1), o grupo hidroxilo primário na posição C-1' assemelha-se a um grupo neopentilo, pelo que é consideravelmente mais impedido que os equivalentes nas posições C-6 e C-6'. Do mesmo modo, se concluiu que ao contrário do que acontece nas reacções de sililação, na reacção de Mitsunobu, o hidroxilo da posição 6 é mais reactivo que o da posição 6'. Esta análise foi apoiada pelo resultado obtido quando se efectuou a reacção de hidrólise enzimática, ao obter-se frutose e não glucose. (Figura 1.31).

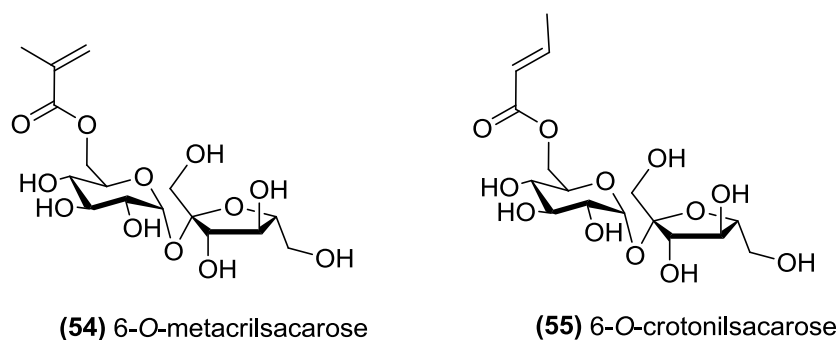


**Figura 1.31. Hidrólise enzimática de um éster de sacarose com ácido gordo.<sup>52</sup>**



**Figura 1.32. Esquema para o mecanismo da reacção de Mitsunobu.<sup>4</sup>**

No nosso estudo experimental, verificou-se que a reacção de Mitsunobu foi quimiosselectiva, permitindo, mesmo no caso de um poliol complexo como a sacarose, uma síntese eficiente de quimioderivados (mono-ésteres) de sacarose (compostos **54** e **55**) (Figura 1.33). Esta metodologia evita a utilização de grupos protectores, eliminando portanto vários passos experimentais, em comparação com a protecção/desprotecção selectiva dos grupos primários. Assim, apesar do rendimento desta reacção não ser muito elevado, compensa pelo facto de diminuir o número de passos e de processos de purificação, permitindo obter um rendimento global aceitável (50%).

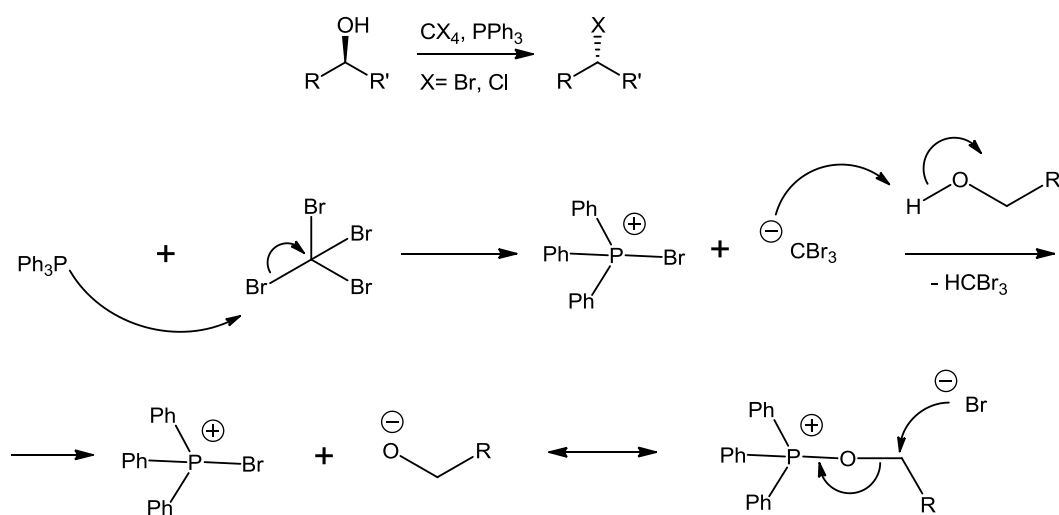


**Figura 1.33. Estrutura dos derivados obtidos por reacção de Mitsunobu**

Neste trabalho pretendeu-se explorar a utilização desta metodologia na obtenção dos ésteres da sacarose (**54**) e (**55**), usando os respectivos ácidos (ácidos metacrílico e crotónico), tendo em vista a sua eventual posterior aplicação em reacções de polimerização. Verificámos que a utilização da radiação de microondas nestas reacções permitiu passar de tempos de reacção de 30h em condições convencionais (temperatura ambiente) para 10 min.

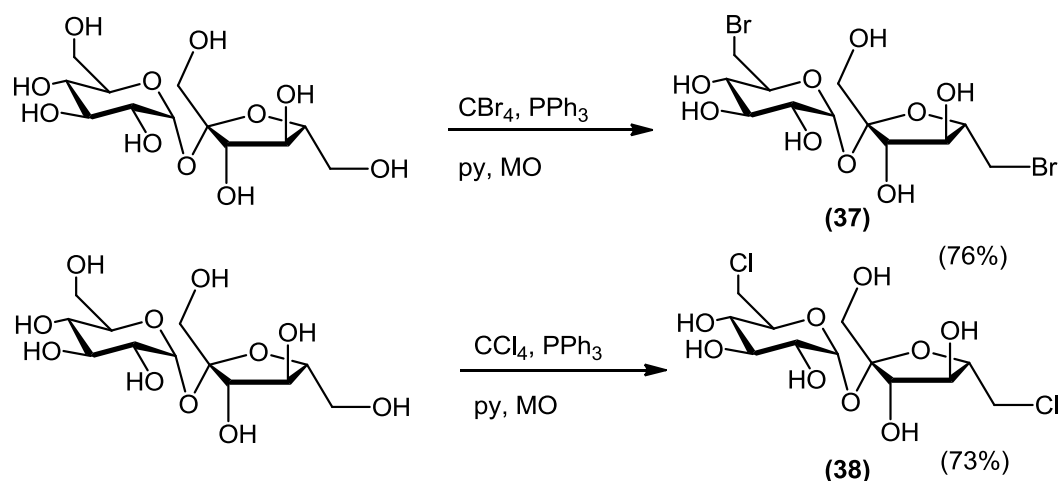
A funcionalização de vários grupos da sacarose em posições previamente seleccionadas implica a respectiva introdução selectiva de bons grupos de saída. Assim, os derivados halogenados são bons precursores para posteriores modificações, pelo que foi uma das vertentes exploradas neste trabalho. Neste contexto, investimos na aplicação da reacção de Appel.<sup>53</sup> Esta reacção apresenta alguma analogia com a reacção de Mitsunobu, em que a combinação duma fosfina, um composto diazo e um nucleófilo são usados para inverter a estereoquímica dum álcool ou substituí-lo por outro grupo funcional.

A reacção de Appel (Figura 1.34) processa-se via activação da trifenilfosfina por reacção com o tetra-halometano, seguido de ataque do átomo de oxigénio do álcool ao átomo do fósforo, formando-se um intermediário oxofosfónio. Consequentemente, obtém-se um bom grupo de saída, ocorrendo a sua substituição por um halogénio, com inversão de configuração, caso se trate dum carbono assimétrico.



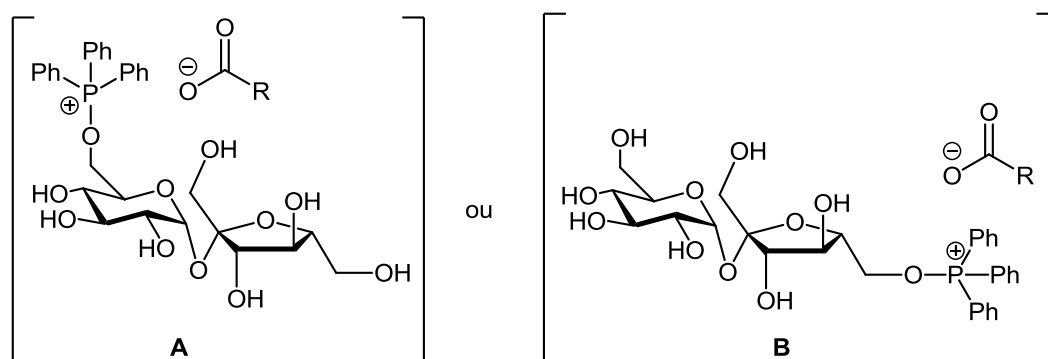
**Figura 1.34. Mecanismo da reacção de Appel.**<sup>53</sup>

No nosso estudo, a aplicação da reacção de Appel permitiu-nos uma boa selectividade, tendo-se obtido os derivados 6,6'-dibromo-6,6'-didesoxisacarose (**37**) e 6,6'-dicloro-6,6'-didesoxisacarose (**38**) com um bom rendimento, (76 e 73%, respectivamente) directamente através da halogenação da sacarose não protegida.<sup>39, 54</sup> (Figura 1.35)



**Figura 1.35. Halogenação das posições 6 e 6' da sacarose.**

Foi demonstrado anteriormente que as reacções de Mitsunobu e de Appel são quimiosselectivas reagindo preferencialmente na posição 6,<sup>34, 46, 52</sup> em comparação com a posição 6'. Admite-se que esta preferência seja determinada durante a reacção dos intermediários de fósforo com os grupos hidroxilo primários da sacarose.<sup>55, 56</sup> (figura 1.36)



**Figura 1.36. Possíveis intermediários de fósforo (A) e (B).**

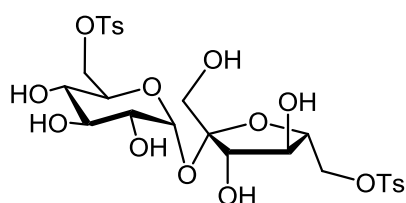
A reacção de cloração com 1 equivalente de tetracloreto de carbono originou sempre uma mistura de compostos monossustituídos nas posições 6 ou 6'. O mesmo aconteceu para as reacções de tosilção e tritilação, pelo que para obter os mono derivados na posição 6, foi sempre necessário proteger o grupo 6' através da formação dum derivado éter volumoso.

Os cloro-desoxi- glúcidos são compostos com largo espectro de aplicação em sínteses de múltiplos passos, o que os torna muito úteis na síntese de adoçantes artificiais,<sup>57</sup> de

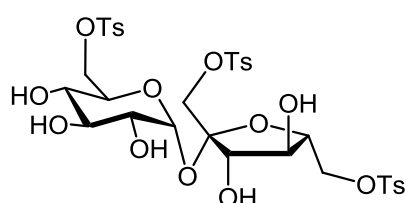
compostos bioactivos,<sup>58</sup> pelo que têm sido sintetizados por vários grupos de investigação.<sup>59-61</sup>

O composto 6,6'-dicloro-6,6'-didesoxi-sacarose (**38**) foi obtido utilizando o sistema PPh<sub>3</sub>/CCl<sub>4</sub> por irradiação em MO em apenas 5 min.

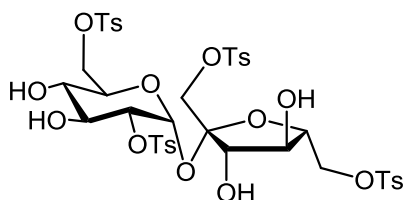
Tendo em vista a funcionalização da sacarose com bons grupos de saída, a reacção de sulfonação tem sido estudada intensivamente. No entanto, observa-se um fraco controlo sobre o grau de substituição, bem como uma fraca selectividade, mesmo usando baixas temperaturas. Estudos anteriores mostram que a tosilação da sacarose com 3 equivalentes de cloreto de tosilo, em piridina, produz uma mistura de produtos contendo penta, tetra, tri e di-tosil sacarose (Figura 1.37).<sup>62</sup>



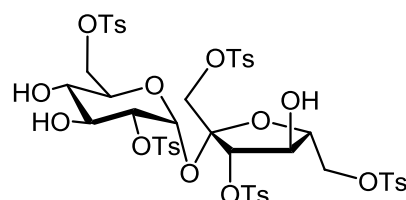
(**39**) 6,6'-di-O-tosilsacarose



(**70**) 1',6,6'-tri-O-tosilsacarose



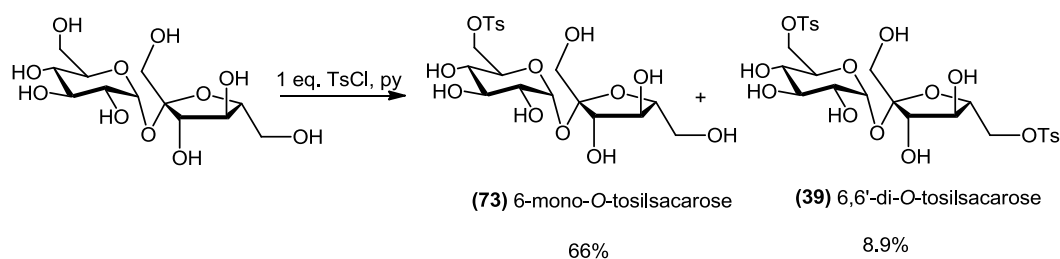
(**71**) 1',2,6,6'-tetra-O-tosilsacarose



(**72**) 1',2,3',6,6'-penta-O-tosilsacarose

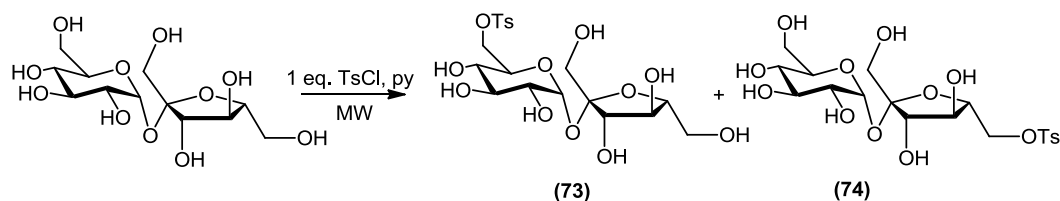
**Figura 1.37. Derivados tosilados da sacarose.**<sup>62</sup>

Foi também demonstrado que a tosilação com apenas um equivalente de cloreto de tosilo, em piridina, produz uma mistura de 6-mono-*O*-tosil e 6,6'-di-*O* tosilsacarose com rendimentos de 66 e 8,9%, respectivamente (Figura 1.38).<sup>63</sup>

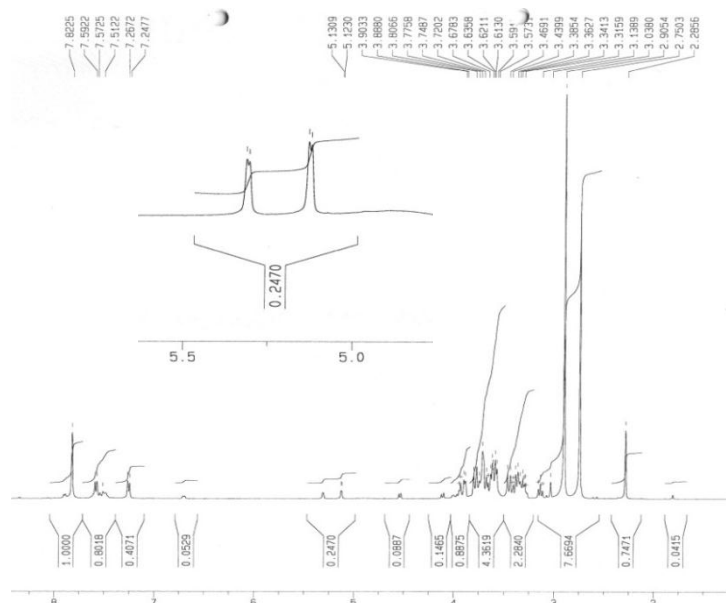


**Figura 1.38. Esquema da reacção de tosilacção da sacarose em condições convencionais.<sup>63</sup>**

Perante este resultado, optámos por tentar a monotosilação da sacarose efectuando a reacção sob irradiação de microondas (figura 1.39). Obteve-se também uma mistura dos derivados monotosilados nas posições 6 e 6'-mono-*O*-tosil sacarose **(73)** e **(74)**, respectivamente. A análise do RMN sugere uma proporção dos derivados na mistura de aproximadamente 2:1 (Figura 1.40).



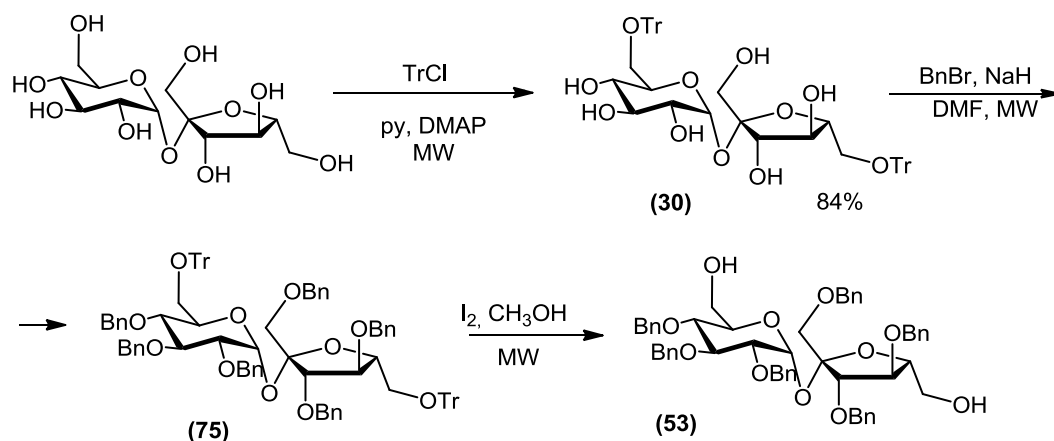
**Figura 1.39. Reacção de tosilacção da sacarose sob irradiação de microondas.**



**Figura 1.40. <sup>1</sup>H RMN dos derivados obtidos por tosilacção da sacarose.**

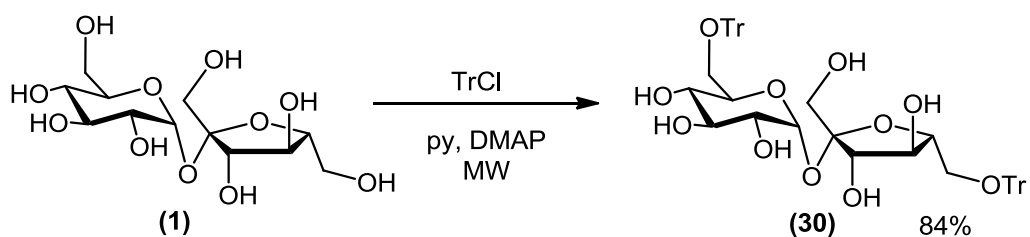
Como já foi referido anteriormente, a funcionalização dos glúcidos implica invariavelmente uma sucessão de passos de protecção e desprotecção<sup>1</sup>, resultando não só num elevado consumo de tempo, mas também numa baixa eficiência do processo global. Estrategicamente, consegue-se fazer reagir grupos hidroxilo primários mais facilmente acessíveis com reagentes volumosos (impedimento estéreo), deixando livres os grupos hidroxilo mais impedidos. Os reagentes volumosos mais utilizados neste processo são os cloretos de trifenilmetilo (tritilo) e de *tert*-butildifenilsilano (TBDPS) (Figura 1.11). O cloreto de tritilo tem a vantagem de ser um reagente de mais baixo custo mas, em contrapartida, é normalmente menos selectivo.

Jarosz et al<sup>64</sup> usaram cloreto de tritilo para sintetizar o diol 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-benzilsacarose (**53**) (Figura 1.41), o qual foi, por sua vez, utilizado como composto de partida em várias sequências sintéticas.



**Figura 1.41. Esquema sintético de derivado precursor de outros derivados.**<sup>64</sup>

No trabalho desenvolvido, a adaptação deste protocolo para a reacção sob irradiação com microondas permitiu obter um rendimento de 84%, com apenas 5 minutos de reacção (Figura 1.42. ).



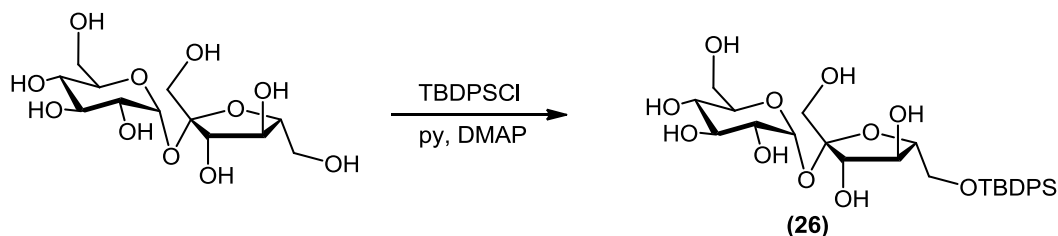
**Figura 1.42. Condições reaccionais para microondas**

Os resultados são comparados na Tabela 1.1.2.

**Tabela 1.1.2. Comparação dos resultados obtidos pelo método convencional e por irradiação de microondas**

Composto Inicial	Produto Final	Condições	Solvente /mL	tempo de reacção	$\eta$ (%)
<p><b>1</b></p>	<p><b>30</b></p>	Convencionais	25	48h	50
		Irradiação sob MO	15	5min	84

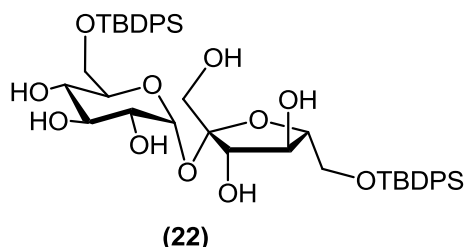
Conforme referido anteriormente, a reacção de sililação quimiosselectiva da sacarose tem merecido acentuado interesse na comunidade científica. A sililação selectiva na posição 6', inicialmente descrita por Karl et al<sup>16</sup>, tem sido posteriormente referenciada por outros grupos de investigação<sup>17, 33, 35</sup>.



**Figura 1.43. Síntese de 6'-O-TBDPS- sacarose.**



Mais tarde, o método foi otimizado<sup>33</sup> conduzindo a um rendimento de 85%, através do seguimento da reacção por CCF e parando a reacção apenas quando se começasse a verificar a presença do composto di-*O*-TBDPS (**22**) (Figura 1.44).



**Figura 1.44. Estrutura da 6,6'-di-*O*-TBDPS-sacarose**

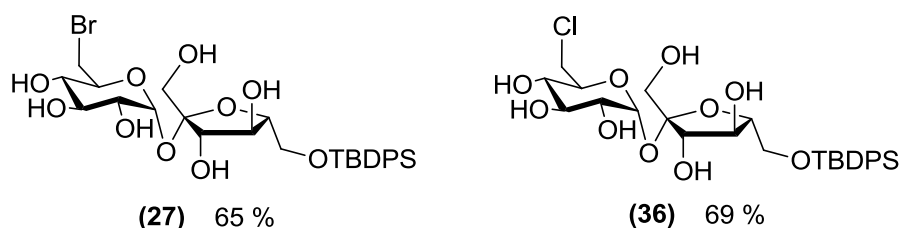
Atendendo à versatilidade deste composto decidiu-se investir numa síntese mais eficiente (menor tempo de reacção e mais amiga do ambiente). Neste sentido, procedeu-se à adaptação do protocolo anteriormente mencionado<sup>33</sup> às condições experimentais sob irradiação de microondas.

Na adaptação deste protocolo, foi conseguido igual rendimento para o composto 6'-*O*-TBDPS, (**26**), mas apenas em 10 minutos (90°C, 300W).

**Tabela 1.1.3. Comparação dos resultados obtidos pelo método convencional e por irradiação de microondas para a monossililação da posição 6 da sacarose**

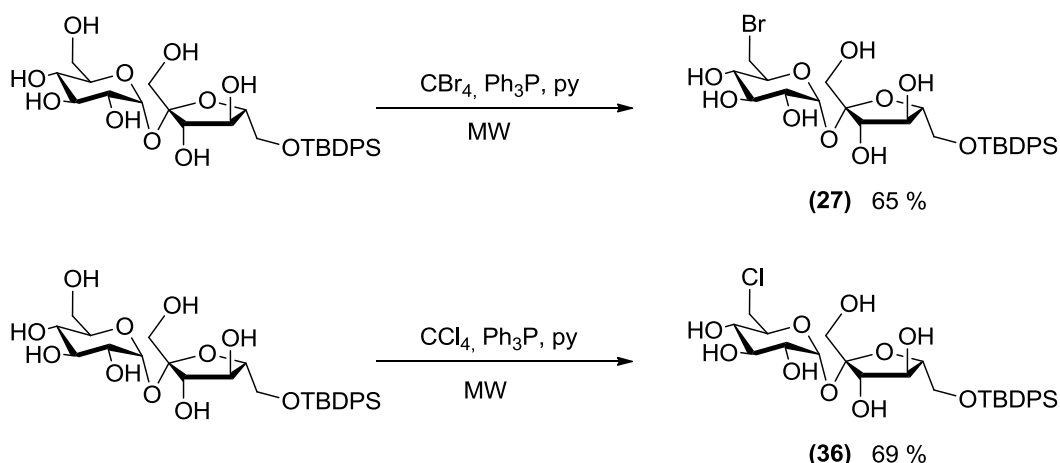
Composto inicial	Composto pretendido	Condições	Solvente/ mL	tempo de reacção	η (%)
<p style="text-align: center;">1</p>	<p style="text-align: center;">26</p>	Convencionais	90	2h	85
		Irradiação por MO	90	5 min	80

A partir do composto, monossubstituído na posição 6' (**26**), foi possível obter quimiosselectivamente compostos mono-halogenados na posição 6, como os compostos 6-bromo-6-desoxi-6'-*O*-TBDPS-sacarose (**27**), e 6-cloro-6-desoxi-6'-*O*-TBDPS-sacarose (**36**), com bons rendimentos (65 e 69%, respectivamente) (Figura 1.45. ).



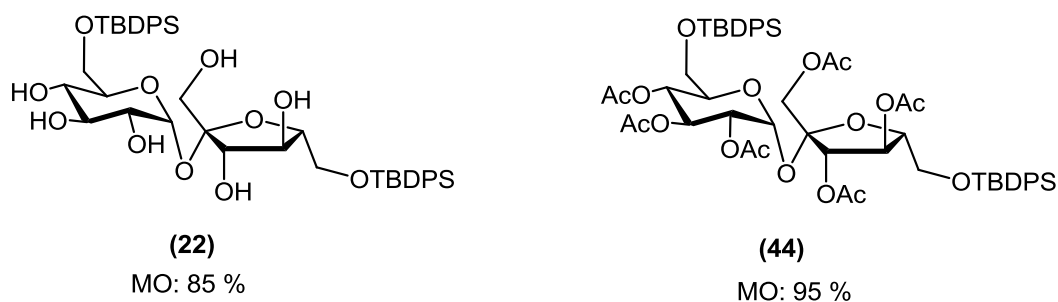
**Figura 1.45. Estruturas dos compostos 6-bromo-6-desoxi-6'-O-TBDPS-sacarose (27) e compostos 6-cloro-6-desoxi-6'-O-TBDPS-sacarose (36).**

A introdução de um bromo na posição 6 do composto (26), originando (27), precedida do bloqueio da posição 6' pelo TBDPS e usando a metodologia de irradiação sob microondas, foi conseguida com um rendimento ligeiramente superior ao descrito na literatura em condições tradicionais.<sup>19, 65</sup> Este método permitiu também obter um composto novo, (36), aplicando o método de obtenção do composto (27), mas usando uma temperatura de reacção de 70°C, pelo facto de CCl<sub>4</sub> ser volátil (Figura 1.46. ).



**Figura 1.46. Esquemas de reacção de halogenação na posição 6.**

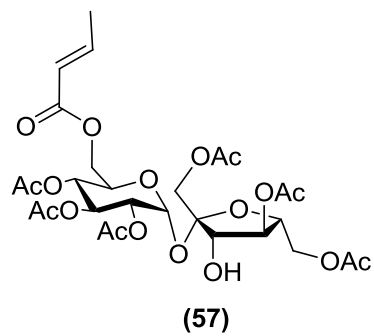
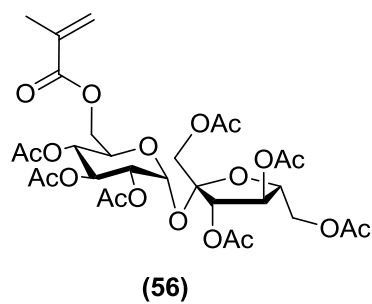
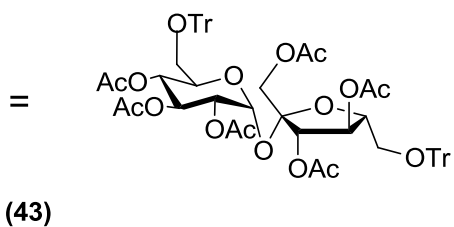
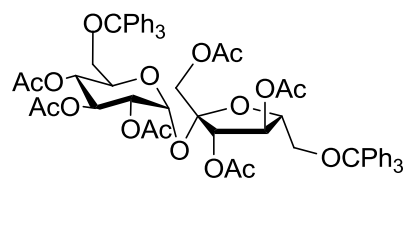
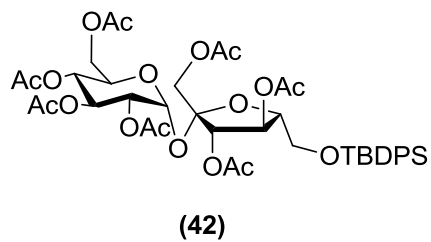
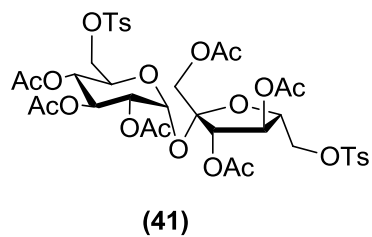
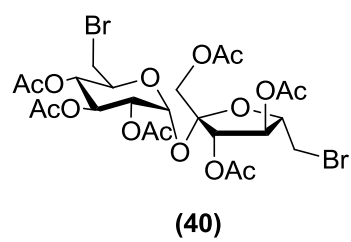
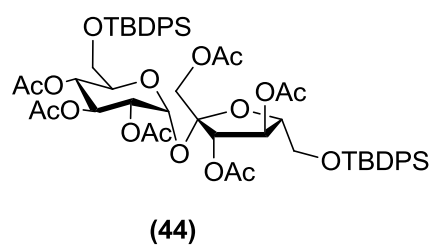
Este método foi igualmente utilizado para obter o composto dissustituído nas posições 6 e 6', tendo-se apenas alterado o número de equivalentes utilizado. Como se pretendia obter o composto di-funcionalizado, usaram-se 2.2 equivalentes de cloreto de TBDPS. O composto pretendido, 6,6'-di-*O-terc*-butildifenilsacarose, (22), foi obtido com um rendimento de 85%, usando o método de irradiação por microondas, nas mesmas condições do derivado monossustituído (Figura 1.47. ).



**Figura 1.47. Estruturas dos compostos 6,6'-di-*O*-TBDPS-sacarose (22) e 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-di-*O*-TBDPS-sacarose (44).**

A aplicação deste método não nos permitiu, no entanto, a obtenção do composto mono-tritilado, tendo-se sempre obtido o composto ditritilado, (30). Isto pode ser explicado pelo facto do cloreto de tritilo ser menos selectivo, o que levou à obtenção do composto ditritilado com um rendimento elevado (84%), em apenas 5 minutos, quando efectuado sob irradiação de microondas (300W, 90°C) e superior ao que se conseguiu pelo método tradicional (t.a., 48h, 50%).

Para uma melhor caracterização e confirmação das estruturas dos compostos com grupos hidroxilo livres, recorreu-se à acetilação dos grupos não funcionalizados (Figura 1.48). Esta reacção pode ser efectuada à temperatura ambiente e deixada durante a noite, ou usando a irradiação de microondas. Verificámos que este método pode ser muito útil, uma vez que todos os compostos foram acetilados em 5 minutos (300W, 90°C), com um rendimento quase quantitativo (95-98%), ao contrário do processo em condições tradicionais, o qual necessita de várias horas.



**Figura 1.48. Estrutura dos compostos acetilados obtidos.**

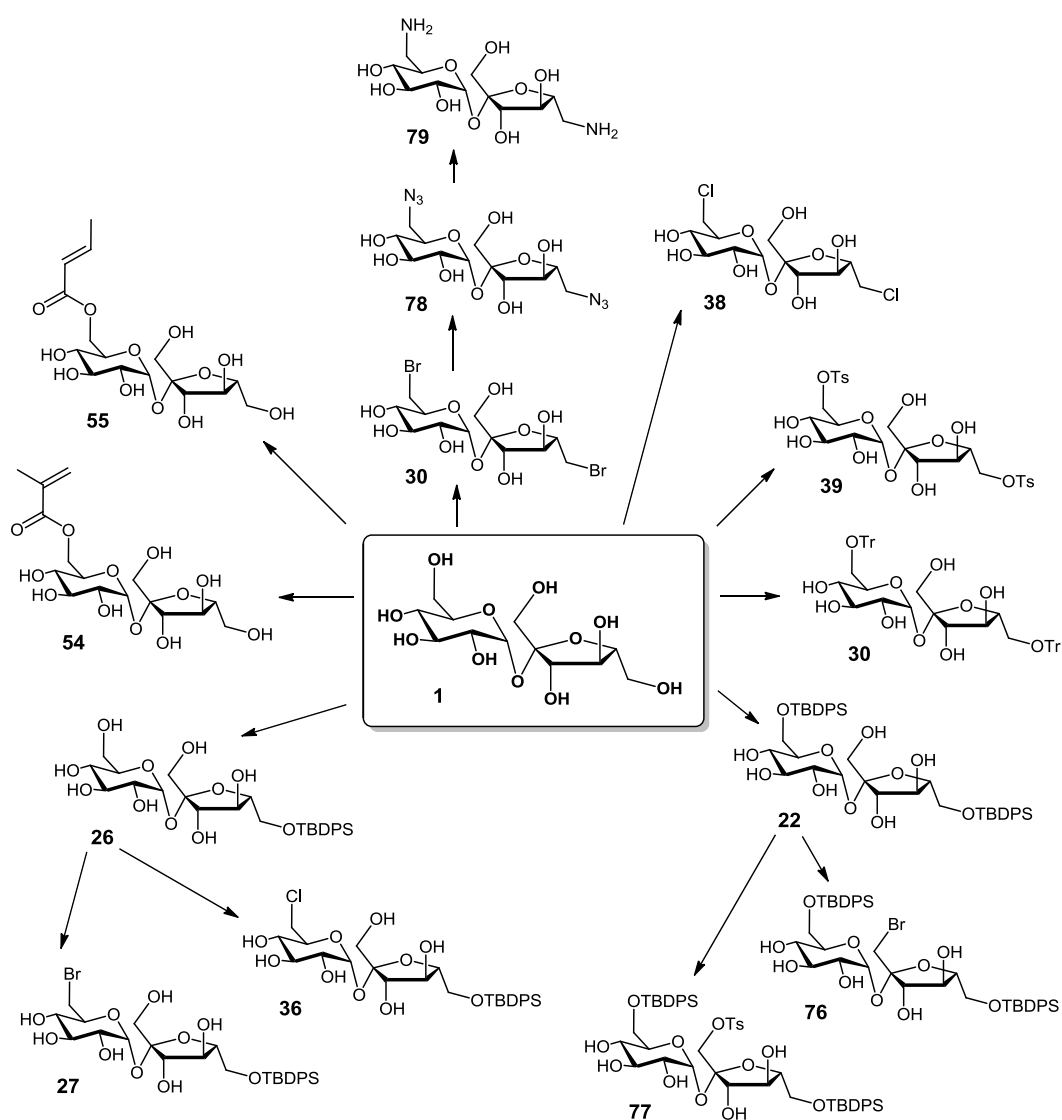
#### 1.4. Conclusões

A reactividade química da sacarose tem tido um progresso considerável ao longo dos últimos 20 anos, resultante da intervenção de vários grupos de investigação. Contudo, apesar de actualmente poderem ser preparados muitos derivados da sacarose, apenas só alguns exemplos atingiram o nível do desenvolvimento industrial.

Ao longo deste trabalho desenvolvemos vários protocolos eficientes para a síntese de diversas unidades de sacarose derivatizada. Estudou-se a aplicação da radiação de microondas, como modo de aquecimento alternativo às condições convencionais.

Os resultados obtidos mostraram que a irradiação de microondas promove as reacções, permite uma grande redução nos tempos de reacção e os rendimentos obtidos são os mesmos ou melhores do que os correspondentes obtidos em condições convencionais. Na Figura 1.49 encontra-se esquematizada várias vertentes possíveis de quimiofuncionalização da sacarose, conducentes a compostos intermediários úteis em síntese orgânica.

No caso da funcionalização da sacarose, verificou-se que não é recomendável a eliminação total do solvente do meio reaccional, de modo a evitar o sobreaquecimento, o que se traduz numa diminuição do rendimento.



**Figura 1.49.** Protecção e funcionalização selectiva das posições primárias da sacarose.<sup>36</sup>

## 1.5. Descrição Experimental

### 1.5.1. Condições Gerais

Todos os reagentes e solventes foram previamente purificados.<sup>66</sup>

Todas as reacções foram realizadas em atmosfera inerte de argón.

#### 1.5.1.1. Purificação.

##### Cromatografia.

A cromatografia em camada fina (CCF analítico) foi realizada em placas de sílica gel em suporte de alumínio Merck 60 F<sub>254</sub>. Os compostos foram revelados por irradiação no ultravioleta (254 nm) e/ou por impregnação numa solução de ácido sulfúrico 30% (volume/volume) em etanol com posterior aquecimento.

Para as colunas cromatográficas tipo *flash* usou-se sílica gel procedente de Macherey-Nagel (Kieselgel 60 M).

As placas de cromatografia preparativas foram feitas no próprio laboratório, utilizando placas de vidro, cobertas com 1mm de gel de sílica (Macherey-Nagel, Kieselgel DGF<sub>254</sub>).

Os processos de revelação utilizados para as placas de cromatografia analíticas foram:

- i) Revelação no ultravioleta ( $\lambda_{\text{max}}=254$  nm).
- ii) Impregnação numa solução de ácido sulfúrico em etanol, seguido de aquecimento

#### 1.5.1.2. Técnicas de caracterização.

##### Ponto de fusão.

Os pontos de fusão foram determinados num aparelho de capilares com placa de aquecimento tipo *Electrothermal*, não sendo corrigidos.

### **Espectroscopia RMN.**

Os espectros de RMN foram efectuados num espectrómetro tipo Bruker AMX-400 ( $^1\text{H}$  a 400 MHz e  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz) empregando-se como solvente o  $\text{CDCl}_3$  ou  $\text{D}_2\text{O}$ . Os valores do desvio químico ( $\delta$ ) são expressos em partes por milhão (ppm) referente ao tetrametilsilano (0 ppm), ou ao pico residual de  $\text{H}_2\text{O}$  (4.79 ppm).

Também foram realizados espectros de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY e HMQC no mesmo aparelho.

### **Microanálise**

As análises elementares foram realizadas num analisador elementar marca Thermo-Finnigan-CE Instruments, modelo *Flash* EA 1112 CHNS Series

### **Espectroscopia IV.**

Os espectros de infravermelho IV-TF ( $\text{cm}^{-1}$ ) foram obtidos num aparelho marca Perkin-Elmer Spectrum BX utilizando capas delgadas do produto (*filme*) sobre placas de NaCl ou em dispersão em pastilhas de KBr.

### **Rotação específica.**

Os desvios ópticos foram medidos num polarímetro automático AA-1000 (célula de 0.5 dm) na linha D de sódio, a uma temperatura de 20 °C. As concentrações das amostras ( $c$ ) são expressas em g/ 100 ml.

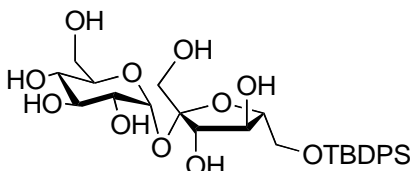
### **Aparelho de microondas**

Usou-se o aparelho “MicroSynth Labstation” (MileStone, USA)<sup>5</sup> e as reacções foram efectuadas em recipiente aberto, sob agitação magnética e equipado com um controlador de temperatura.



## 1.5.2. EXPERIMENTAL

### Experiência 1. Preparação de 6'-*O*-*tert*-butildifenilsilil sacarose (26)



#### Sob condições tradicionais:

A uma solução de sacarose (5.000g, 14.6 mmol) em piridina seca (90 mL) sob agitação e atmosfera de argon em banho de gelo, adicionou-se uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP) (0.05g) e 1.1eq. molar de cloreto de *tert*-butildifenilsilano (TBDPSCI) (4.42 g, 16.6 mmol). A reação foi deixada à temperatura ambiente e seguiu-se por TLC. Parou-se a reação cerca de 2 horas depois, por se ter verificado a presença do composto dissubstituído. A reação foi parada por evaporação do solvente piridina no rotavapor pela adição de tolueno para formação dum azeótropo de ponto de ebulição mínimo. O composto foi separado por cromatografia *flash* usando uma mistura de acetato de etilo/acetona/água (100/100/1; 10/10/1), tendo-se obtido 4.253g de **26** na forma de um sólido branco (50%).

#### Sob irradiação de microondas:

A uma solução de sacarose (1.000g, 2.92 mmol) em piridina seca (10 mL) sob agitação e atmosfera de argon em banho de gelo, adicionou-se uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP) (0.05g) e 1.1eq. molar de cloreto de *tert*-butildifenilsilano (TBDPSCI) (0.884 g, 3.21 mmol).

A mistura reaccional foi colocada no microondas e irradiada durante 5 min com controlo de temperatura a 90°C e potência máxima de 300W.

A mistura reaccional foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna usando uma mistura de acetato de etilo/ acetona/ água (100/100/1; 10/10/1). Obteve-se 1.357 g (80%) de (**26**) como um sólido branco. Como sub-produto obteve-se 6,6'-di-*O*-*tert*-butildifenilsilil-sucrose (**22**) (0.238 g, 10%, maior Rf).

$[\alpha]_D^{20} +39.2^\circ$  (c 1.1, CH<sub>3</sub>OH); Lit.<sup>32</sup>.  $[\alpha]_D +44^\circ$  (c 1, CH<sub>3</sub>OH).

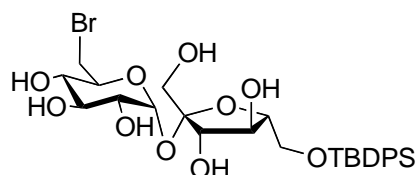
p.f. 190-192 °C; Lit.<sup>16</sup> 192-195 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ = 7.66 (m, 4H, Ar-H), 7.41 (m, 6H, Ar-H), 5.24 (d,  $J$ =3.1Hz, 1H, H-1), 3.90 (t,  $J$ =9.7Hz, 1H), 3.79 (d,  $J$ =8.2Hz, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.44 (m, 7H), 3.35 (s, OH, H<sub>2</sub>O), 3.14 (dd,  $J$ =10.3, 3.7Hz, 1H), 3.07 (t,  $J$ =9.3Hz, 1H), 0.99 (s, 9H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ = 135.1, 133.2, 129.7, 127.8 (C<sub>Ar</sub>), 104.4 (C-2'), 91.5 (C-1), 82.2, 76.8, 74.6, 73.1, 72.6, 71.7, 70.0 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 65.7 (C-1'), 62.1, 60.8 (C-6,6'), 26.7 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

IV:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3306 (O-H), 2930, 2856 (C-H, sat.), 1471 (Si-Ar), 1428, 1378 (C-C), 1278 (Si-C), 1142 (C-C-O), 1112 (Si-Ar), 1054 (C-O-C), 824 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

## Experiência 2. Preparação de 6-bromo- 6-desoxi- 6'-*O*-*terc*-butildifenilsilil-sacarose (27)



### Sob condições tradicionais:

A uma solução de 6'-*O*-*terc*-butildifenilsilil-sacarose (**26**) (2.003g, 3.45mmol) em 25 mL de piridina seca (~0.15M) sob atmosfera de argon e a 0°C, adicionaram-se 3 eq. de trifenilfosfina (2.8g, 10.3 mmol). Adicionou-se seguidamente uma solução de 1.5 eq. de CBr<sub>4</sub> em piridina (1.77g; 5.2 mmol em 5.5 mL de piridina (1.0M)), gota a gota, durante cerca de 10min. A mistura foi mantida sob argon e aquecida a 60°C, tendo sido seguida por TLC. Após 1 hora e na ausência de composto de partida, a reacção foi parada por adição de metanol na proporção de 2/3 do volume total de piridina. Evaporou-se o solvente com a ajuda de tolueno e purificou-se o composto por cromatografia *flash* em coluna usando uma mistura de acetato de etilo/ acetona/ água (100/100/1; 10/10/1). Obteve-se 1.350g de **27** (60%, 2.7 mmol) na forma de um sólido incolor.

### Sob irradiação de microondas:

A uma solução de 6'-*O*-TBDPS-sucrose (**26**) (1.00 g, 1.72 mmol) em piridina (15 mL) a 0°C e em atmosfera de árgon, adicionou-se 1.5 eq de PPh<sub>3</sub> (0.68 g, 2.59 mmol), e uma solução de 1.5eq. de CBr<sub>4</sub> (0.86 g, 2.59 mmol) em piridina (5 mL), gota a gota. A mistura reaccional foi então irradiada em microondas a uma potência máxima de 300W e a uma temperatura constante de 90°C, durante 5 min. Após arrefecimento, adicionou-se metanol para parar a reacção. Removeram-se os solventes por evaporação a pressão reduzida e purificou-se o resíduo obtido por cromatografia *flash* em coluna (eluente: acetato de etilo/acetona/água 100/100/1,e 10/10/1) tendo-se obtido 6-bromo-6-desoxi-6'-*O*-TBDPS-sacarose **27** (0.72 g, 65 %) na forma de um sólido incolor.

$[\alpha]_D^{20} +18.5^\circ$  (c 1.3, CH<sub>3</sub>OH); Lit: sem referência.

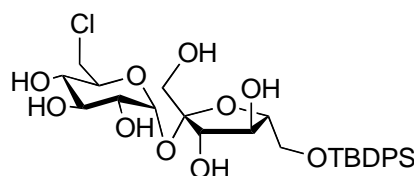
p.f. 115-117 °C; Lit.<sup>38</sup> 130-132 °C.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ = 7.63 (s, 4H, Ar-*H*), 7.42 (s, 6H, Ar-*H*), 5.21 (d, *J*=2.6Hz, 1H, H-1), 4.78 (s, OH), 3.88 (t, *J*=8.5Hz, 1H), 3.78 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.43 (s, 4H), 3.33 (s, 14H), 3.09 (m, 2H), 0.97 (s, 9H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ = 135.2, 133.4, 129.8, 127.9 (C<sub>Ar</sub>), 104.4 (C-2'), 91.6 (C-1), 82.6, 76.6, 74.7, 72.6, 72.0, 71.6, 70.7 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 66.3, 62.3 (C-1', 6'), 35.5 (C-6), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 19.0 (CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

IV:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3377 (O-H), 2930, 2857 (C-H, satd), 1472 (Si-Ar), 1428, 1390 (C-C), 1331 (Si-C), 1262 (C-Br), 1114 (C-C-O), 1066 (Si-Ar), 1002 (C-O-C), 824 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

### Experiência 3. Preparação de 6-cloro-6-desoxi-6'-*O*-TBDPS-sacarose (**36**)



### Sob condições tradicionais:

A uma solução de (**26**) (2.000g, 3.44mmol) em de 25 mL de piridina seca (~0.15M) sob atmosfera de árgon e a 0°C, adicionou-se 3 eq. de trifetilfosfina (2,8g, 10.3 mmol). Adicionou-se seguidamente 3.0 eq. de CCl<sub>4</sub> (1.60g, 10.4 mmol), gota a gota, durante

cerca de 15min. A mistura foi mantida sob árgon e aquecida a 70°C, tendo sido seguida por TLC. Após 2 horas e na ausência de composto de partida, a reacção é parada por adição de metanol na proporção de 2/3 do volume total de piridina. Evaporou-se o solvente com a ajuda de tolueno e purificou-se o composto por cromatografia *flash* em coluna usando uma mistura de acetato de etilo/ acetona/ água (100/100/1; 10/10/1). Obteve-se 1.350g de **(36)** (60%, 2.7 mmol) como um sólido incolor.

#### Sob irradiação de microondas:

A uma solução de 6'-*O*-TBDPS-sucrose (**(26)**) (1.00 g, 1.72 mmol) em piridina (15 mL) a 0°C e em atmosfera de argon, adicionou-se 1.5 eq. de PPh<sub>3</sub> (0.68 g, 2.59 mmol), e 3 eq. de CCl<sub>4</sub> (0.80 g, 5.18 mmol), gota a gota. A mistura reaccional foi então irradiada em microondas a uma potência máxima de 300W e a uma temperatura constante de 70°C, durante 10 min. Após arrefecimento, adicionou-se metanol para parar a reacção. Removeu-se os solventes por evaporação a pressão reduzida e purificou-se o resíduo obtido por cromatografia *flash* em coluna (eluente: acetato de etilo/acetona/água 100/100/1 e 10/10/1) tendo-se obtido 6-cloro-6-desoxi-6'-*O*-TBDPS-sacarose (**(36)**), (0.71 g, 69 %) como um sólido incolor.

$[\alpha]_D^{20} +16.3^\circ$  (c 0.9, CH<sub>3</sub>OH); Lit. sem referência.

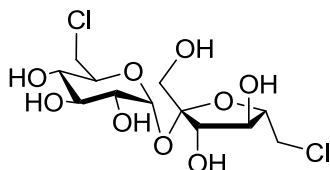
p.f. 101-104 °C; Lit. sem referência.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ = 7.64 (m, 4H, Ar-*H*), 7.42 (m, 6H, Ar-*H*), 5.20 (d,  $J$ =3.4Hz, 1H, H-1), 4.98 (s, OH), 3.89 (m, 2H), 3.78 (m, 3H), 3.56 (d,  $J$ =3.0Hz, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.35 (s, 20H), 3.17 (dd,  $J$ =3.9Hz,  $J$ =9.1Hz, 1H), 3.05 (t,  $J$ =9.2Hz, 1H), 1.00 (s, 9H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ = 135.2, 133.4, 129.8, 127.9 (C<sub>Ar</sub>), 104.3 (C-2'), 91.6 (C-1), 82.6, 79.3, 76.7, 74.7, 72.7, 71.6, 71.3, 70.9 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 66.3, 62.3 (C-1',6'), 45.7 (C-6), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 19.0 (CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

IV:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3413 (O-H), 2930, 2857 (C-H, sat.), 1550 (Si-Ar), 1427 (C-C-C), 1388 (C-Cl), 1114 (Si-Ar), 1068 (C-O-C), 824 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

#### Experiência 4. Preparação de 6,6'-dicloro-6,6'-didesoxi-sacarose (38)



##### Sob condições tradicionais:

A uma solução de 2.00g de sacarose (5.84 mmol) em piridina (25 mL), a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionou-se 3 eq. de  $\text{PPh}_3$  (4.60g, 17.5 mmol) e 3.0 eq. de  $\text{CCl}_4$ , gota a gota, (2.70 g, 17.5 mmol). A mistura reaccional foi então aquecida a 70°C, em atmosfera de árgon, durante 2 horas e seguida por CCF. Após arrefecimento, adicionou-se metanol para parar a reacção. Removeu-se os solventes por evaporação a pressão reduzida e purificou-se o resíduo obtido por cromatografia *flash* em coluna (eluente: acetato de etilo/acetona/água 100/100/1, e 10/10/1) tendo-se obtido 6, 6'-cloro-6, 6'-desoxi- sacarose (**38**), (1.53 g, 69%) como um sólido incolor.

##### Sob irradiação de microondas:

A uma solução de 1.00g de sacarose (2.92 mmol) em piridina (15 mL), a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionou-se 3 eq. de  $\text{PPh}_3$  (2.30 g, 8.76 mmol) e 3.0 eq. de  $\text{CCl}_4$ , gota a gota, (1.35 g, 8.76 mmol).. A mistura reaccional foi então irradiada em a uma potência máxima de 300W e a uma temperatura constante de 70°C, durante 10 min. Após arrefecimento, adicionou-se metanol para parar a reacção. Removeu-se os solventes por evaporação a pressão reduzida e purificou-se o resíduo obtido por cromatografia *flash* em coluna (eluente: acetato de etilo/acetona/água 100/100/1, e 10/10/1) tendo-se obtido 6, 6'-cloro-6, 6'-desoxi- sacarose (**38**), (0.81 g, 74%) como um sólido incolor.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +50.4^\circ$  (c 0.9,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ); Lit.<sup>60</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +60^\circ$  (c 0.5,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

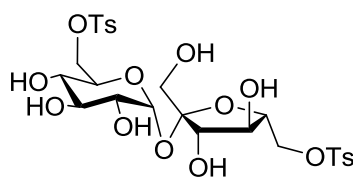
p.f. 85-90 °C; Lit<sup>60</sup>. óleo.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ = 3.40 (t,  $J_{3,4}$  9.5 Hz, 1H, H-4), 3.47 (dd,  $J_{2,3}$  9.9 Hz,  $J_{2,1}$  3.7 Hz, 1H, H-2), 3.59 (d,  $J$  1.7 Hz, 2H, H-1'), 3.67 (t,  $J_{3,4}$  9.6 Hz, 1H, H-3), 3.78 (m, 4H, H-6 e H-6'), 3.92 (m, 2H, H-5 e H-5'), 4.04 (t,  $J_{3',4'}$  8.1 Hz, 1H, H-4'), 4.13 (d,  $J_{3',4'}$  8.6 Hz, 1H, H-3'), 5.31 (d,  $J$  3.6 Hz, 1H, H-1) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ = 44.7 (C-6), 45.5 (C-6'), 61.5 (C-1'), 70.5 (C-4), 71.4 (C-2), 72.0 (C-3), 72.5 (C-5), 76.0 (C-4'), 76.7 (C-3'), 81.0 (C-5'), 92.7 (C-1), 104.3 (C-2') ppm.

IV:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3187 (O-H), 2934, 2886 (C-H, sat.), 1436, 1374 (C-C-C), 1273, 1139 (C-C-O, C-Cl wag), 1061 (C-O-C), 987 (C-O-H), 753 (C-Cl)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Experiência 5. Preparação de 6,6'-di-*O*-(*p*-toluenossulfonil)-sacarose (39)



##### Sob condições tradicionais:

A uma solução de 1.000g de sacarose (2.92mmol) em 15mL de piridina, adicionou-se 2 eq. de cloreto de *p*-toluenossulfonilo (1.10g, 5.9 mmol). A mistura foi deixada à temperatura ambiente durante 24h. A reação foi analisada por CCF e o solvente foi evaporado a pressão reduzida, com a ajuda de tolueno. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (eluente: acetato de etilo/acetona/água 100/100/1 e 10/10/1) tendo-se obtido 0.41g (0.61 mmol) de 6,6'-ditosil-6,6'-dideoxysacarose (39) (21%) como um sólido incolor.

##### Sob irradiação de microondas:

A uma solução de 0.500g de sacarose (1.46mmol) em 5mL de piridina, adicionou-se 2 eq. de cloreto de *p*-toluenossulfonilo (0.55g, 2.92 mmol). A mistura foi irradiada por a uma potência máxima de 300 W durante 5 min a uma temperatura constante de 90°C. Evaporou-se então o solvente por pressão reduzida, com a ajuda de tolueno e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (eluente: acetato de etilo/acetona/água 100/100/1 e 10/10/1) tendo-se obtido 0.51g de 6,6'-ditosil-6,6'-didesoxisacarose (39) (54 %) como um sólido incolor.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +44.8^\circ$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); Lit.<sup>41</sup>  $[\alpha]_{\text{D}} +54.0^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

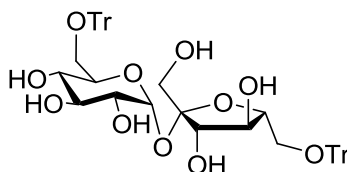
p.f. 65-66 °C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$ = 2.33 (s, 3H,  $1\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 2.36 (s, 3H,  $1\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 3.33 (m, 2H, H-4, H-2), 3.40 (s, 2H, H-1'), 3.76 (m, 1H, H-3), 3.92 (d,  $J$  10.7 Hz, 1H, H-5'), 4.01 (d,  $J$  6.7 Hz, 2H, H-6), 4.09 (d,  $J$  8.2 Hz, 2H, H-6'), 4.18 (d,  $J$  10.5 Hz, 1H, H-5), 4.25 (d,  $J$  7.6 Hz, 1H, H-4'), 4.39 (d,  $J$  6.2 Hz, 1H, H-3'), 5.16 (s, 1H, H-1), 7.29 (m, 4H, Ar-H), 7.75 (m, 4H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ = 145.0, 144.9 ( $\text{C}_q\text{-Ar}$ ), 132.3 ( $\text{C}_q\text{-Ar}$ ), 130.3, 130.2, 127.8 ( $\text{CH-Ar}$ ), 104.3 ( $\text{C-2'}$ ), 91.4 ( $\text{C-1}$ ), 79.2, 76.1, 75.2, 74.0, 73.2, 72.6, 71.2, 70.4, 69.9 ( $\text{C-5'}$ ,  $\text{C-3'}$ ,  $\text{C-4'}$ ,  $\text{C-5}$ ,  $\text{C-3}$ ,  $\text{C-2}$ ,  $\text{C-4}$ ,  $\text{C-6'}$ ,  $\text{C-6}$ ), 61.7 ( $\text{C-1'}$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

IV:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3400 (OH), 2926 (C-H, sat.), 1451, 1359 (C-C-O), 1176, 1069 (C-O-C)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Experiência 6. Preparação de 6,6'-di-*O*-tritil sacarose (30)



##### Sob condições tradicionais:

A uma solução de sacarose (1.000g, 2.94 mmol) e dimetilaminopiridina (DMAP) (4mg, 0.03 mmol) em piridina seca (25 mL), adicionou-se 2.3 eq. de cloreto de tritilo (1.84 g, 6.61 mmol). A mistura reaccional foi deixada à temperatura ambiente durante 48h. A mistura reaccional foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (eluente: 1/2 hexano/ $\text{AcOEt}$ , 100:5:2  $\text{AcOEt}$ /metanol/água) tendo-se obtido 1.21g de 6,6'-di-*O*-tritilsacarose (**30**) como um sólido branco (1.46 mmol, 50%).

##### Sob irradiação de microondas:

A uma solução de sacarose (1.000g, 2.92 mmol) e dimetilaminopiridina (DMAP) (4mg, 0.03 mmol) em piridina seca (15 mL), adicionou-se 2.3 eq. de cloreto de tritilo (1.84 g, 6.61 mmol). A mistura reaccional foi colocada no microondas e irradiada durante 5 min com controlo de temperatura a  $90^\circ\text{C}$  e potência máxima de 300W.

A mistura reaccional foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (eluente: 1/2 hexano/ $\text{AcOEt}$ , 100:5:2  $\text{AcOEt}$ /metanol/água) tendo-se obtido 2.02g de 6,6'-di-*O*-tritilsacarose (**30**) como um sólido branco (2.45 mmol, 84 %).

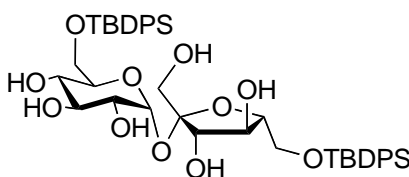
$[\alpha]_D +38.7$  (CH<sub>3</sub>OH, 1.09). Lit  $[\alpha]_D +39,5^{67}$

p.f. = 99-102°C, Lit. Óleo

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 7.21 (m, 30H, Ar-H), 5.80 (d, 1H,  $J_{1,2}$ =3.6Hz, H-1), 4.34 (t, 1H,  $J_{3',4',5}$ =8.6Hz, H-4'), 4.18 (d, 1H,  $J_{3',4}$ =8.4Hz, H-3'), 4.11 (d, 2H,  $J_{5,6}$ =7.1Hz, H-6), 3.89 (m, 2H, H-5, H-5'), 3.53 (t,  $J_{2,3,4}$ =9.5Hz 1H, H-3), 3.45 (d, 2H,  $J_{5',6}$ =11.7Hz, H-6'), 3.41 (s, 2H, H-1'), 3.27 (t, 1H,  $J_{3,4,5}$ =11.0Hz, H-4), 3.09 (dd, 1H,  $J_{1,2}$ =3.8Hz,  $J_{2,3}$ =9.3Hz, H-2) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 143.7, 143.6 (quat. C-Tr), 136.1, 128.8, 128.0, 127.5, 127.2, 123.8 (C<sub>Ar</sub>), 104.8 (C-2'), 90.9 (C-1), 87.4, 87.1 (2 x CPh<sub>3</sub>), 79.2, 77.3, 74.7, 74.3, 71.6, 71.2, 70.9 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 66.1, 64.4, 62.8 (C-1',6,6') ppm.

#### Experiência 7. Preparação de 6,6'-di-*O*-*terc*-butildifenilsilil-sacarose (22)



##### Sob condições tradicionais:

A uma solução de sacarose (5.000g, 14.6 mmol) em piridina seca (90 mL) sob agitação e atmosfera de árgon em banho de gelo, adicionou-se uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP) (0.05g) e 2.2eq. molar de cloreto de *terc*-butildifenilsilano (TBDPSCI) (8.84 g, 33.2 mmol). A reação foi deixada a 60°C durante 2h e seguiu-se por TLC. A reação foi parada por evaporação do solvente piridina no rotavapor com bomba pela adição de tolueno para formação dum azeótropo de ponto de ebulição mínimo. O composto foi separado por cromatografia *flash* (acetato de etilo e posteriormente acetato de etilo/acetona/água, 100:100:1 seguido de 10:10:1), tendo-se obtido 9.26g (77 %) de **22** como sólido branco.

##### Sob irradiação de microondas:

A uma solução de sacarose (1.000g, 2.92 mmol) em piridina seca (15 mL) sob agitação e atmosfera de árgon em banho de gelo, adicionou-se uma quantidade catalítica de



dimetilaminopiridina (DMAP) (0.05g) e 2.2 eq. molar de cloreto de ter-butildifenilsilano (TBDPSCl) (1.768 g, 6.42 mmol).

A mistura reaccional foi colocada no microondas e irradiada durante 5 min com controlo de temperatura a 90°C e potência máxima de 300W. A reacção foi parada por evaporação do solvente piridina no rotavapor com bomba pela adição de tolueno para formação dum azeótropo de ponto de ebulição mínimo. O composto foi separado por cromatografia *flash*, (acetato de etilo e posteriormente acetato de etilo/acetona/água, 100:100:1 seguido de 10:10:1), tendo-se obtido 2.034 g (85 %) de **22** como sólido branco.

$[\alpha]_D^{20} +27.2^\circ$  (c 1.0, CH<sub>3</sub>OH); Lit.<sup>32</sup>  $[\alpha]_D +26.0^\circ$  (c 1.0, CH<sub>3</sub>OH).

p.f. 173-178 °C

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =7.57 (m, 8H, Ar-*H*), 7.25 (m, 12H, Ar-*H*), 5.15 (d, *J*=3.1Hz, 1H, H-1), 3.96 (m, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.68 (m, 4), 3.44 (m, 4H), 0.93 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ = 135.2, 133.3, 129.7, 127.9 (C<sub>Ar</sub>), 105.0 (C-2'), 92.2 (C-1), 82.4, 76.8, 75.0, 73.2, 72.7, 71.9, 69.6 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 65.8 (C-1'), 63.3, 62.1 (C-6,6'), 26.8 (CH<sub>3</sub>), 19.0 (CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

IV:  $\nu_{\max}$  (KBr): 3385 (O-H), 2928, 2855 (C-H, sat.), 1472 (Si-Ar), 1427, 1390, 1362 (C-C-C), 1266 (Si-C), 1113 (Si-Ar), 1011 (C-O-C), 824 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

### Método Geral para peracetilação dos compostos **37**, **39**, **26**, **30**, **22**, **54** e **55**

#### Sob condições tradicionais:

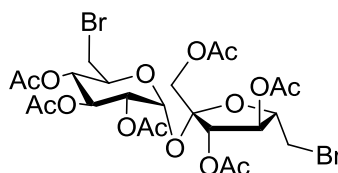
A uma solução de composto **37**, **39**, **26**, **30**, **22**, **54** e **55** (1.03 mmol a 2.41 mmol) em 12 mL de piridina seca, em banho de gelo e sob agitação, adicionaram-se 12 eq. de anidrido acético. A mistura reaccional foi mantida à temperatura ambiente durante a noite. Após evaporação do solvente e purificação por cromatografia *flash* em coluna (eluente: Hexano/AcOEt 3/1 e depois 1/1), obtiveram-se os respectivos derivados (**40** a **44**, **56** e **57**) em rendimentos entre 91 a 98%

#### Sob irradiação de microondas:

A uma solução de composto **37**, **39**, **24**, **30**, **22** (0.61 a 1.61 mmol) em 1,5mL de piridina, adicionou-se 12 eq. de anidrido acético. A reacção foi colocada no microondas e irradiada a uma potência máxima de 300W e a uma temperatura constante de 90°C, durante 5min.

Após evaporação do solvente e purificação por cromatografia *flash* em coluna (eluente: Hexano/AcOEt 3/1 e depois 1/1), obtiveram-se os respectivos derivados (**31- 35, 47-48**) em rendimentos entre 91 a 98%.

#### Experiência 8. Preparação de 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-dibromo-6,6'-didesoxi-sacarose (**40**)



##### Sob condições tradicionais:

Quantidade utilizada: 0.850g (1.81 mmol)

Quantidade obtida: 1.22g (1.71 mmol, 94%)

##### Sob irradiação de microondas:

Quantidade utilizada: 0.630g (1.35 mmol)

Quantidade obtida: 0.90g (1.25 mmol, 93%)

Sólido Incolor;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +46.8^\circ$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>); Lit.<sup>39</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +51^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>);

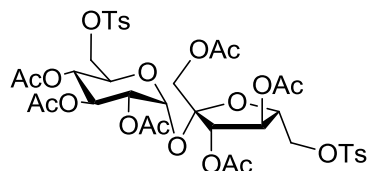
p.f. 127-128 °C; Lit.<sup>39</sup> óleo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$ = 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.11 (s, 9H, 3 x CH<sub>3</sub>CO), 2.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.40 (dd,  $J$  = 11.4, 5.2 Hz, 1H, CH), 3.50-3.53 (m, 1H), 3.65 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 4.20- 4.31 (m, 4H), 4.87 (dd,  $J$  = 10.4, 3.4 Hz, 1H), 5.07 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 5.40-5.47 (m, 3H), 5.68 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): $\delta$ = 20.5, 20.7 (CH<sub>3</sub>), 31.2 (C-6'), 31.6 (C-6), 62.4 (C-1'), 69.3 (C-5'), 70.2 (C-2), 70.6 (C-4), 76.1 (C-3,C-3' e C-4'), 81.1 (C-5), 90.4 (C-1), 104.5 (C-2'), 169.4, 169.5, 169.7, 170.0, 170.1, 170.3 (C(=O)) ppm.

IV:  $\nu_{\text{max}}$  (NaCl): 1751.9 (C=O), 1527.2, 1477.2, 1423.8, 1375.2 (C-C-C), 1214.9 (C(=O)-O), 1040.6 (C-O-C) cm<sup>-1</sup>.

**Experiência 9. Preparação de 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-di-*O*-(*p*-toluenossulfonil)sacarose (41)**



Óleo incolor viscoso.

**Sob condições tradicionais:**

Quantidade utilizada: 1.25g (1.92 mmol)

Quantidade obtida: 1.58g (1.75 mmol, 91%)

**Sob irradiação de microondas:**

Quantidade utilizada: 1.05g (1.61 mmol)

Quantidade obtida: 1.32g (1.47 mmol, 91%)

$[\alpha]_D^{20} +47.2^\circ$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ); sem referência;

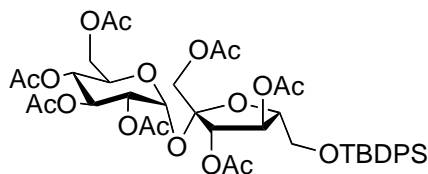
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$ = 1.96-2.17 (m, 18H, 6 x  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.41 (s, 3H, 1 x  $\text{CH}_3$ -Ph), 2.43 (s, 3H, 1 x  $\text{CH}_3$ -Ph), 4.00-4.26 (m, 8H, 2 x CH & 3 x  $\text{CH}_2$ ), 4.70 (dd, 1H,  $J$  = 10.2, 3.5 Hz, CH), 4.95 (t, 1H,  $J$  = 9.6 Hz, CH), 5.18 (t, 1H,  $J$  = 4.4 Hz, CH), 5.30-5.42 (m, 3H, 3 x CH), 7.36 (d, 4H,  $J$  = 6.0 Hz, ArH), 7.80 (d,  $J$  = 8.0 Hz, ArH) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$ = 20.4, 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 62.1(C-1'), 67.2, 68.0, 69.0, 69.5, 69.9, 74.8, 75.4, 79.1 (C-2,3,3',4,4',5,5',6,6'), 89.8 (C-1), 104.3 (C-2'), 128.1, 128.2, 129.8, 130.0 (CH-Ar), 132.4, 132.5 ( $\text{C}_q$ -Ar), 145.0, 145.2 ( $\text{C}_q$ -Ar), 169.3, 169.5, 169.7, 169.9, 170.1 (C=O) ppm.

IV:  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ): 2919, 2850 (C-H, sat.), 1754 (C=O), 1455, 1369 (C-C-C), 1223 (C-C(=O)-O), 1178, 1042 (C-O-C)  $\text{cm}^{-1}$ .

TOF MS FI: Calc. para  $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_{21}\text{S}_2$  ( $\text{M}^+$ ): 902.1973, Obtido 902.1973

**Experiência 10. Preparação de 1', 2,3, 3',4, 4',6-hepta-*O*-acetil-6'-*O*-terc-butildifenilsilil-sacarose (42)**



**Sob condições tradicionais:**

Quantidade utilizada: 1.40g (2.41 mmol)

Quantidade obtida: 2.02g (2.31 mmol, 96%)

**Sob irradiação de microondas:**

Quantidade utilizada: 0.80g (1.38 mmol)

Quantidade obtida: 1.13g (1.29 mmol, 94%)

Sólido branco.

$[\alpha]_D^{20} +45.0^\circ$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ); Lit.<sup>68</sup>  $[\alpha]_D^{20} +51.6^\circ$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

p.f. 52-54 °C; Lit.<sup>16</sup> óleo.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.61 (m, 4H), 7.35 (m, 6H), 5.64 (d,  $J$  = 3.20 Hz, 1H, H-1), 5.35 (m, 4H, H-4', H-3', H-3, H-4), 4.81 (dd,  $J_{1,2}$ =3.34 Hz,  $J_{2,3}$  = 9.97, 1H, H-2), 4.26 (m, 3H, H-1'a, H-1'b), 4.05 (d,  $J$  = 4.67 Hz, 1H, H-5), 3.99 (d,  $J$  = 9.80 Hz, 1H, H-5'), 3.81 (m, 3H, H-6b, H-6<sup>a</sup>, H-6'a), 2.14, 2.11, 2.09, 2.07, 2.04, 2.03, 1.98, (7s, 21H, 7  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.01 (s, 18H, t-But).

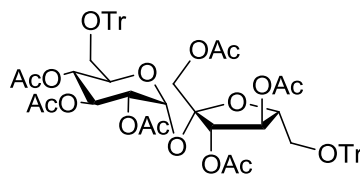
$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 135.53 (C-Horto (Ph)), 135.35 (C (Ph)), 129.63 (C-Hpara (Ph)), 127.58 (C-Hmeta (Ph)), 104.38 (C-2'), 77.20 (C-5'), 76.89 (C-3'), 76.57 (C-4'), 26.59 ( $\text{CH}_3$  (tBu)), 20.51 ( $\text{CH}_3$  (Ac)), 19.05 (C (tBu)) ppm.

IV:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 2959, 2934, 2859 (C-H, satd), 1750 (C=O), 1429, 1370 (C-C-C), 1225 (C-O-C ester), 1112 (C-C-O), 1039 (C-O-C)  $\text{cm}^{-1}$ .

TOF MS FI: Calc. para  $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_{18}\text{Si}$ :  $([\text{M}+\text{H}]^+)$ : 875.31; Obtido: 875.31

Calc. Para  $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{O}_{16}\text{Si}$ :  $([\text{M}+\text{H}-\text{OAc}]^+)$ : 817.31; Obtido: 817.22.

**Experiência 11. Preparação de 1',2,3,3',4,4'-hexa-O-acetil-6,6'-di-O-tritil-sacarose**  
**(43)**



**Sob condições tradicionais:**

Quantidade utilizada: 0.850g (1.03 mmol)

Quantidade obtida: 1.03g (0.96 mmol, 93%)

**Sob irradiação de microondas:**

Quantidade utilizada: 0.560g (0.68 mmol)

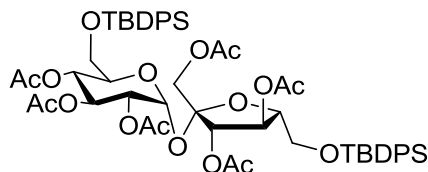
Quantidade obtida: 0.70g (0.65 mmol, 96%)

Sólido branco. p.f.: = 103-105°C, Lit.<sup>69</sup>. 104-105°C  $[\alpha]_D +69.5^\circ$ . Lit.<sup>69</sup>  $[\alpha]_D +64.6^\circ$

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 7.23 (m, 30H, Ar-H), 5.84 (d, 1H,  $J_{1,2}=3.9$ Hz, H-1), 5.36 (t, 1H,  $J_{3',4',5}=5.2$ Hz, H-4'), 5.31 (d, 1H,  $J_{3',4}=5.4$ Hz, H-3'), 5.21 (m, 2H,  $J_{3,4}=9.3$ Hz, H-3, H-4), 4.81 (dd, 1H,  $J_{1,2}=3.2$ Hz,  $J_{2,3}=9.2$ Hz, H-2), 4.14 (m, 1H, H-6A), 3.96 (d, 1H,  $J_{6A,6B}=8.9$ Hz, H-6B), 3.33 (m, 4H, H-6'A, H-1'), 3.17 (d, 1H,  $J_{5,6}=9.8$ Hz, H-5), 2.75 (dd, 1H,  $J_{5',6'}=8.0$ Hz, H-5'), 2.16 (s, 6H, 2x CH<sub>3</sub>CO), 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO).

<sup>13</sup>C RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 170.2, 170.0, 169.5, 168.9 (6 x CO), 143.7, 143.3 (quat. C-Tr), 128.8, 128.6, 127.8, 127.7, 127.1, 127.0, 126.8 (C<sub>Ar</sub>), 105.4 (C-2'), 90.1 (C-1), 87.1, 86.9 (2 x CPh<sub>3</sub>), 86.1, 80.1, 76.2, 70.8, 70.0, 69.2, 68.4 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 63.9, 63.0, 60.6 (C-1',6,6'), 20.9, 20.8, 20.6, 20.5, 20.4 (6 x OC(O)CH<sub>3</sub>).

**Experiência 12. Preparação de 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-acetil-6,6'-di-*O*-terc-butildifenilsilil sacarose (44)**



**Sob condições tradicionais:**

Quantidade utilizada: 1.02g (1.24 mmol)

Quantidade obtida: 1.31g (1.22 mmol, 98%)

**Sob irradiação de microondas:**

Quantidade utilizada: 0.500g (0.61 mmol)

Quantidade obtida: 0.64g (0.60 mmol, 98%)

Óleo viscoso incolor.

$[\alpha]_D^{20} +50.8^\circ$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); Lit.<sup>68</sup>  $[\alpha]_D^{20} +54.4^\circ$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

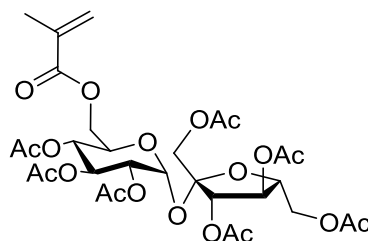
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.61 (m, 4H), 7.35 (m, 6H), 5.64 (d,  $J$  = 3.20 Hz, 1H, H-1), 5.35 (m, 4H, H-4', H-3', H-3, H-4), 4.81 (dd,  $J_{1,2}=3.34$  Hz,  $J_{2,3} = 9.97$ , 1H, H-2), 4.26 (m, 3H, H-1'a, H-1'b), 4.05 (d,  $J$  = 4.67 Hz, 1H, H-5), 3.99 (d,  $J$  = 9.80 Hz, 1H, H-5'), 3.81 (m, 3H, H-6b, H-6'a, H-6'a), 2.14, 2.11, 2.09, 2.07, 2.04, 2.03, 1.98, (7s, 21H, 7  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.01 (s, 18H, t-Bu)) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 135.53 (C-H orto (Ph)), 135.35 (C (Ph)), 129.63 (C-H para (Ph)), 127.58 (C-H meta (Ph)), 104.38 (C-2'), 77.20 (C-50), 76.89 (C-30), 76.57 (C-40), 26.59 ( $\text{CH}_3$  (tBu)), 20.51 ( $\text{CH}_3$  (Ac)), 19.05 (C (tBu)) ppm.

IV:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 2959, 2932, 2858 (C-H, sat.), 1752 (C=O), 1429, 1370 (C-C-C), 1224 (C-O-C ester), 1113 (C-C-O), 1038 (C-O-C)  $\text{cm}^{-1}$ .

TOF MS FI: Calc. para  $\text{C}_{56}\text{H}_{70}\text{O}_{17}\text{Si}_2$ :  $([\text{M}+\text{H}]^+)$ : 1071.42; Obtido: 1071.05

**Experiência 25. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6'-hepta-*O*-acetil-6-*O*-metacriloil sacarose (56)**



**Sob condições tradicionais:**

Quantidade utilizada: 0.500g (1.22 mmol)

Quantidade obtida: 0.78g (1.18 mmol, 97%)

**Sob irradiação de microondas:**

Quantidade utilizada: 0.500g (1.22 mmol)

Quantidade obtida: 0.791g (1.19 mmol, 98%)

Óleo amarelado

$[\alpha]_D^{20} +31.3^\circ$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ); sem referência.

$^1\text{HRMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 6.17 (1H, s,  $\text{C}=\text{CH}_{2a}$ ), (1H, s,  $\text{C}=\text{CH}_{2b}$ ), 5.61 (1H, d,  $J_{1-2}=3.6$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 5.42-5.46 (2H, m,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_3$ ), 5.38 (1H, t,  $J_{3'-4'-5'}=4.8$  Hz,  $\text{H}_{4'}$ ), 5.13 (1H, t,  $J_{3-4-5}=9.8$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 4.82 (1H, dd,  $J_{1-2}=3.7$  Hz,  $J_{2-3}=10.4$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 4.34-4.20 (8H, m,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_5'$ ,  $\text{H}_1'$ ), 2.18 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.12 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 2.11 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.10 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.03 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.02 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.97 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ )ppm.

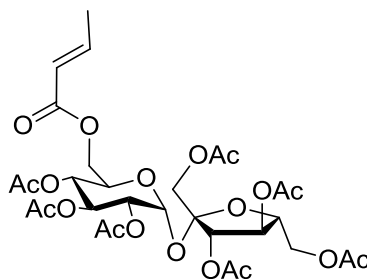
$^{13}\text{CRMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 170.5-169.4 (8-COO-), 135.9 ( $\text{COO}(\text{CH}_3)\text{C}=\text{}$ ), 127.6 ( $\text{CH}_2=\text{}$ ), 104.1 ( $\text{C}_{2'}$ ), 90.0 ( $\text{C}_1$ ), 79.2 ( $\text{C}_{5'}$ ), 75.8 ( $\text{C}_{3'}$ ), 75.1 ( $\text{C}_{4'}$ ), 70.3 ( $\text{C}_2$ ), 69.8 ( $\text{C}_3$ ), 68.6 ( $\text{C}_5$ ), 68.4 ( $\text{C}_4$ ), 63.6 ( $\text{C}_{6'}$ ), 62.9 ( $\text{C}_{1'}$ ), 60.7 ( $\text{C}_6$ ), 20.6 (7 $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ).

IV:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 2957, 2932, 2857 (C-H, satd), 1756 (C=O), 1428, 1370 (C-C-C), 1221 (C-O-C ester), 1178 (C-C-O; C=C), 1038 (C-O-C)  $\text{cm}^{-1}$ .

TOF MS FI: Calc. para  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_{19}$ : M 704.22; Obtido 704.22

MALDI-TOF MS: Calc. para  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_{19}$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ): 727.21, Obtido 727.26

**Experiência 26. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6'-hepta-*O*-acetil-6-*O*-crotonil sacarose (57)**



**Sob condições tradicionais:**

Quantidade utilizada: 0.450g (1.10 mmol)

Quantidade obtida: 0.698g (1.05 mmol, 96%)

**Sob irradiação de microondas:**

Quantidade utilizada: 0.400g (0.97 mmol)

Quantidade obtida: 0.633g (0.95 mmol, 98%)

$[\alpha]_D^{20} +43.2^\circ$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ ); sem referência.

$^1\text{HRMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.11\text{-}6.91$  (1H, m,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ),  $6.95\text{-}6.75$  (1H, m,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{COO}$ ),  $5.71\text{-}5.67$  (1H, d,  $J_{1-2}=3.5$  Hz,  $\text{H}_1$ ),  $5.50\text{-}5.42$  (2H, m,  $\text{H}_3, \text{H}_{3'}$ ),  $5.40\text{-}5.34$  (1H, t,  $J_{3'-4'-5'}=5.8$  Hz,  $\text{H}_{4'}$ ),  $5.12\text{-}5.04$  (1H, t,  $J_{3-4-5}=9.7$  Hz,  $\text{H}_4$ ),  $4.91\text{-}4.85$  (1H, dd,  $J_{1-2}=3.6$  Hz,  $J_{2-3}=10.3$  Hz,  $\text{H}_2$ ),  $4.36\text{-}4.22$  (5H, m,  $\text{H}_5, \text{H}_{6'a,b}, \text{H}_{6a,b}$ ),  $4.22\text{-}4.13$  (3H, m+s,  $\text{H}_{5'}$ ,  $\text{H}_{1'a,b}$ ), 2.18 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.12 (6H, s, 2  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.11 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.10 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.05 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.02 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.94-1.85 (3H, t,  $J_{\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2}=7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

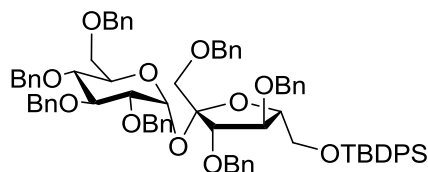
$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.5\text{-}169.5$  (8- $\text{COO}-$ ), 148.9 ( $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$ ), 121.3 ( $-\text{COO}-\text{CH}=\text{CH}$ ), 104.1 ( $\text{C}_{2'}$ ), 89.9 ( $\text{C}_1$ ), 79.1 ( $\text{C}_{5'}$ ), 75.7 ( $\text{C}_{3'}$ ), 75.0 ( $\text{C}_{4'}$ ), 70.3 ( $\text{C}_2$ ), 69.6 ( $\text{C}_3$ ), 68.4 ( $\text{C}_5$ ), 68.1 ( $\text{C}_4$ ), 63.6 ( $\text{C}_{6'}$ ), 62.8 ( $\text{C}_{1'}$ ), 61.9 ( $\text{C}_6$ ), 20.6 (7 $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 17.9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

IV:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 2956, 2924, 2853 (C-H, satd), 1751 (C=O), 1458, 1375 (C-C-C), 1227 (C-O-C ester), 1173 (C-C-O; C=C), 1037 (C-O-C)  $\text{cm}^{-1}$ .

TOF MS FI: Calc. para  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_{19}$ : M 704.22; Obtido: 704.22



**Experiência 13. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6-hepta-*O*-benzil-6'-*O*-terc-butildifenilsilil-sacarose (**45**)**



**Sob condições tradicionais:**

A uma solução de 6'-*O*-terc-butildifenilsilil-sacarose (**26**) em 31 mL de DMF (1.526g, 2.66 mmol) em 31 mL de DMF, a 0 °C adicionou-se lentamente 1.192 g, 19.30 mmol NaH (60% suspensão em óleo, 11.2 eq.). Após 20 min, adicionou-se, gota a gota, durante 15 min, 6.370 g, (37.27 mmol, 14 eq.) de brometo de benzilo. A reação foi deixada durante a noite. A análise por CCF da mistura reaccional mostrava que não havia já composto inicial, pelo que se considerou a reação completa. A mistura reaccional foi vertida em água fria (100mL) e o produto foi extraído com éter dietílico (4x60 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com H<sub>2</sub>O (2x40 mL), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada por evaporação do solvente. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (eluente hexano - acetato de etilo 5:1). Obteve-se 2.380 g de **45** como um óleo incolor (74 %).

**Sob irradiação de microondas:**

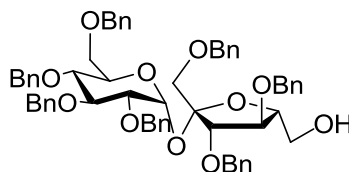
A uma solução de 6'-*O*-terc-butildifenilsilil-sacarose (**26**) (1.000 g, 1.72 mmol), em 10 mL de DMF a 0 °C adicionou-se lentamente 0.772 g de NaH (19.30 mmol, 60% suspensão em óleo, 11.2 eq.). Após 20 min, adicionou-se, gota a gota, durante 15 min, 4.123 g, (24.11 mmol, 14 eq.) de brometo de benzilo. A mistura reaccional foi colocada no microondas e irradiada durante 5 min com controlo de temperatura a 150°C e a uma potência máxima de 300 W. A análise por CCF da mistura reaccional mostrava que não havia já composto inicial, pelo que se considerou a reação completa. A mistura reaccional foi vertida em água fria (100mL) e o produto foi extraído com éter dietílico (4x60 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com H<sub>2</sub>O (2x40 mL), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada por evaporação do solvente. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (eluente hexano - acetato de etilo 5:1). Obteve-se 1.481 g de **45** como um óleo incolor (71 %).

$[\alpha]_D^{20} +46.20$  (c 1.30,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\text{Lit}^{33}.$  $[\alpha]_D^{20} +46.20$  (c 1.30,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.65 (t, 5 H,  $J$  6.3 Hz, Ar-H), 7.40-7.09 (m, 40 H, Ar-H), 5.76 (d, 1H,  $J$  3.4 Hz, H-1), 4.80 (dd, 2H,  $J$  = 16.6, 10.9 Hz), 4.65 (m, 4H), 4.50 (m, 14H, Ar- $\text{CH}_2$ ), 4.29 (t, 1 H,  $J$  6.9 Hz), 4.24 (d, 1H,  $J$  = 12.1 Hz), 4.05 (q, 1H,  $J$  5.4 Hz), 3.99- 3.90 (m, 3 H), 3.86 (t, 1 H,  $J$  9.2 Hz), 3.75 (d, 1H,  $J$ =11.0Hz), 3.63 (t, 1H,  $J$ =9.6Hz), 3.53 (d, 1 H,  $J$  11.0 Hz), 3.48-3.38 (m, 2 H), 3.27 (d, 1 H,  $J$  10.3 Hz), 1.02 (s, 9 H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 127.4-138.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 104.6 ( $\text{C-2}'$ ), 89.8 ( $\text{C-1}$ ), 84.2, 82.7, 82.0, 81.3, 79.9, 75.5, 74.7, 73.4, 73.3, 73.1, 72.4, 72.1, 71.2, 70.6 ( $\text{C-2,3,3',4,4',5,5'}$ , 6 x  $\text{OCH}_2\text{Ph}$  and  $\text{C-1}'$ ), 68.4, 65.0 ( $\text{C-6,6'}$ ), 26.9 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3, ( $\text{CSi}(\text{CH}_3)_3$ ).

#### Experiência 14. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6-hepta-*O*-benzil -sacarose (46)



##### Sob condições tradicionais:

A uma solução de **45** (2.870g, 2.37 mmol) em THF seco (43mL) a 0°C e sob atmosfera de Argon, adicionou-se 2.90 mmol de fluoreto de tetrabutilamónia (TBAF, solução 1M em THF, 2.9 mL). A mistura foi deixada à temperatura ambiente e seguida por CCF (eluente: hexano/ acetato de etilo 4/1), tendo revelado, após 2h, que quase todo o composto inicial havia sido consumido. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (30 mL), lavado com água (2x 10 mL), seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (eluente hexano-acetato de etilo, 4:1), tendo-se obtido 1.612g de **46** como um óleo incolor (70 %).

##### Sob irradiação de microondas:

A uma solução de **45** (0.500 g, 0.41 mmol), em THF seco (10 ml), a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionou-se 0.50 mmol de fluoreto de tetrabutilamónia (TBAF, solução 1M em THF, 0.50 mL) A mistura reaccional foi então irradiada durante 5 min no microondas, com controlo de temperatura a 65°C e uma potência máxima de 300W. A mistura foi analisada por CCF (eluente: hexano/ acetato de etilo 4/1), tendo revelado que

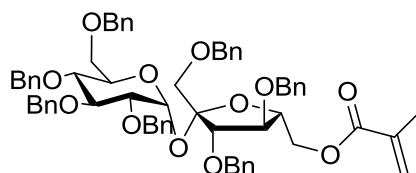
quase todo o composto inicial havia sido consumido. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (30 mL), lavado com água (2x 10 mL), seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (eluente hexano-acetato de etilo, 4:1), tendo-se obtido 0.281g de **46** como um óleo incolor (70 %).

$[\alpha]_D^{20} +29,6^\circ$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>); Lit.<sup>33</sup>  $[\alpha]_D^{20} +30.99$  (c 0.9 CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 7.33 – 7.19 (m, 35H, Ar-*H*), 7.11 – 7.10 (m, 1H, Ar-*H*) 5.54 (d, 1 H, *J* 3.0 Hz, H-1), 4.83 (d, 1 H, *J* 10.85 Hz, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.78 (d, 1 H, *J* =10.9 Hz, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.67 – 4.59 (m, 12H, CH<sub>2</sub>-Ph and H-5'), 4.41 (m, 1H, H-3'), 4.28 (d, 1 H, *J* 12.1 Hz, H-3), 4.47-4.44 (dd, 1 H, *J* = 10.9, 8.0 Hz, H-1'), 4.42- 4.28 (m, 1H, H-6) 4.00 – 3.97 (m, 1 H, H-6), 3.74-3.71 (m, 1H, H-4') 3.60 (t, 1 H, *J* 9.63 Hz, H-2), 3.57 – 3.46 (m, 3 H, H-1', H-5, H-4), 3.24 (d, 2 H, *J* 9.45 Hz, H-6', H-5') ppm.

<sup>13</sup>C RMN (100MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 127.6-138.7 (C<sub>Ar</sub>), 103.8 (C-2'), 91.1 (C-1), 83.6, 81.7, 81.2, 79.5, 79.4, 77.3, 77.0, 76.7, 75.6, 74.9, 73.5, 73.4, 72.9, 72.5, 71.3, 71.2 (C-2,3,3',4,4',5,5', 6 x OCH<sub>2</sub>Ph and C-1'), 67.9, 61.2 (C-6,6') ppm.

#### Experiência 15. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil-6'-O-metacrilóilsacarose (**47**)



##### Sob condições tradicionais:

A 0.472g (0.485mmol) de **46**, dissolvidos em 5mL de diclorometano, a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionou-se uma quantidade catalítica de DMAP e 2.5 eq. de trietilamina (NEt<sub>3</sub>) (0.18 mL, 1.19 mmol). Adicionou-se posteriormente, gota a gota, 1.2 eq. de anidrido metacrílico (0.699 mmol; 0.1 mL) dissolvidos em 1.2 mL de diclorometano. A reacção foi deixada em gelo e sob árgon, durante 20 min. Retirou-se o banho de gelo e deixou-se atingir a temperatura ambiente. A mistura foi deixada durante a noite. A análise por CCF revelou a presença do composto pretendido. Adicionou-se 40 mL de diclorometano, lavou-se com HCl 0.1M e com NaHCO<sub>3</sub>. Lavou-se posteriormente com água e secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente. O resíduo

obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (eluente: hexano/acetato de etilo, 4/1), tendo-se obtido 0.247g de (**47**) (0.237 mmol, 49%).

#### Sob irradiação de microondas:

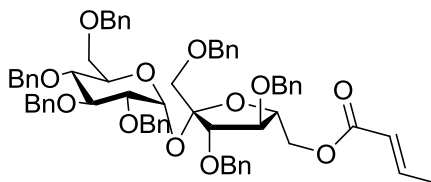
A 0.567g (0.583mmol) de **46**, dissolvidos em 6mL de diclorometano, a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionou-se uma quantidade catalítica de DMAP e 2.5 eq. de trietilamina (NEt<sub>3</sub>) (0.2 mL, 1.46 mmol). Adicionou-se posteriormente, gota a gota, 1.2 eq. de anidrido metacrílico (0.699mmol; 0.1 mL) dissolvidos em 1.5 mL de diclorometano. A reacção foi deixada em gelo e sob árgon, durante 10 min. A mistura foi então irradiada por microondas a uma potência máxima de 300W e a uma temperatura constante de 35°C, durante 10min. A mistura foi analisada por CCF e revelou a presença do composto pretendido. Adicionou-se 40 mL de diclorometano, lavou-se com HCl 0.1M e com NaHCO<sub>3</sub>. Lavou-se posteriormente com água e secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (eluente: hexano/acetato de etilo, 4/1), tendo-se obtido 0.317g de **47** (0.236 mmol, 51%).

$[\alpha]_D^{20} +46.9^\circ$  (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>); Lit.<sup>33</sup>  $[\alpha]_D^{20} +46.88^\circ$  (c 1.23, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 7.37-7.13 (m, 35H), 6.15 (d, J 3.6Hz, 1H), 5.55 (d, J 3.6Hz, 1H), 5.72 (d, J 3.7Hz, 1H), 4.83 (d, J 11.0Hz, 1H), 4.79 (d, J 11.0 Hz, 1H), 4.72-4.33 (m, 14H), 4.18 (d, J 12.0Hz, 1H), 4.11 (dd, J 11.2, 5.5 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.93 (t, J 9.2 Hz, 1H), 3.75-3.62 (m, 3H), 3.55-3.47 (m, 2H), 2.00 (s, 3H).

Análise elementar calculada para C<sub>65</sub>H<sub>68</sub>O<sub>12</sub>: C 74,98; H 6.58. Obtido: C74.69; H 6.88.

#### Experiência 16. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6'-hepta-O-benzil-6'-O-crotonil sacarose (**48**)



#### Sob condições tradicionais:

A 0.454g (0.466 mmol) de **46**, dissolvidos em 5mL de diclorometano, a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionou-se uma quantidade catalítica de DMAP e 2.5 eq. de

trietilamina ( $\text{NEt}_3$ ) (0.16 mL, 1.17 mmol). Adicionou-se posteriormente, gota a gota, 1.2 eq. de anidrido crotônico (0.699 mmol; 0.1 mL) dissolvidos em 1.2 mL de diclorometano. A reação foi deixada em gelo e sob argon, durante 20 min. Retirou-se o banho de gelo e deixou-se atingir a temperatura ambiente. A mistura foi deixada durante a noite. A análise por CCF revelou a presença do composto pretendido. Adicionou-se 40 mL de diclorometano, lavou-se com HCl 0.1M e com  $\text{NaHCO}_3$ . Lavou-se posteriormente com água e secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (eluente: hexano/acetato de etilo, 4/1), tendo-se obtido 0.249g de (**48**) (0.239 mmol, 51%).

#### Sob irradiação de microondas:

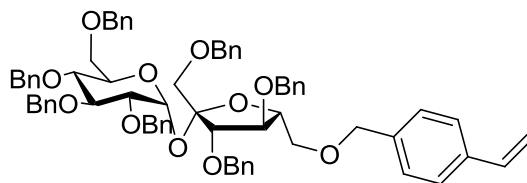
A 0.375g (0.385 mmol) de **46**, dissolvidos em 5mL de diclorometano, a 0°C e sob atmosfera de argon, adicionou-se uma quantidade catalítica de DMAP e 2.5 eq. de trietilamina ( $\text{NEt}_3$ ) (0.15 mL, 0.965 mmol). Adicionou-se posteriormente, gota a gota, 1.2 eq. de anidrido crotônico (0.463mmol) dissolvidos em 1.0 mL de diclorometano. A reação foi deixada em gelo e sob argon, durante 10 min. A mistura foi então irradiada por microondas a uma potência máxima de 200W e a uma temperatura constante de 35°C, durante 10min. A mistura foi analisada por CCF e revelou a presença do composto pretendido. Adicionou-se 40 mL de diclorometano, lavou-se com HCl 0.1M e com  $\text{NaHCO}_3$ . Lavou-se posteriormente com água e secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (eluente: hexano/acetato de etilo, 4/1), tendo-se obtido 0.261g de **48** (0.25 mmol, 65%).

$[\alpha]_D^{20} +48.1^\circ$  (c 1.3,  $\text{CHCl}_3$ ); Lit.<sup>33</sup>  $[\alpha]_D^{20} +48.12^\circ$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 7.37-7.13 (m, 35H, Ar-H), 6.90 (dq, J15.6Hz, 6.8Hz, 1H), 5.80 (d, J 15.6Hz, 1H), 5.72 (d, J 3.7Hz, 1H), 4.83 (d, J 11.0Hz, 1H), 4.79 (d, J 11.0Hz, 1H), 4.72-4.33 (m, 14H), 4.18 (d, J 12.0Hz, 1H), 4.11 (dd, J 11.2, 5.5Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.93 (t, J 9.2Hz, 1H), 3.75-3.62 (m, 3H), 3.55-3.47 (m, 2H), 1.75 (s, 3H).

Análise elementar calculada para  $\text{C}_{65}\text{H}_{68}\text{O}_{12}$ : C 74,98; H 6.58. Obtido: C74.74; H 6.66.

**Experiência 17. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6-hepta-*O*-benzil-6'-*O*-vinilbenzil  
sacarose (**49**)**



**Sob condições tradicionais:**

A uma solução de 0.784g de **46** (0.806 mmol) em 20 mL de DMF em banho de gelo e atmosfera de árgon, adicionou-se 1 eq. de NaH (0.806 mmol, 0.032g de suspensão a 60% em óleo mineral). Deixou-se em banho de gelo e sob árgon durante 20min, tendo-se adicionado, gota a gota, 1.0 eq. de cloreto de vinilbenzilo (0.806 mmol; 0.11mL). Retirou-se o banho de gelo e aqueceu-se a mistura a 70°C, durante 4h. Parou-se a reacção por evaporação do solvente. Purificou-se o composto por cromatografia *flash* em coluna (eluente: Hexano/Acetato de etilo 5/1 a 3/1), tendo-se obtido 0.405g de **49** (0.28 mmol, 46%).

**Sob irradiação de microondas:**

A uma solução de 0.535g de **46** (0.55 mmol) em 13.5 mL de DMF em banho de gelo e atmosfera de árgon, adicionou-se 1 eq. de NaH (0.55 mmol, 0.022g de suspensão a 60% em óleo mineral). Deixou-se em banho de gelo e sob árgon durante 20min, tendo-se adicionado, gota a gota, 1.0 eq. de cloreto de vinilbenzilo (0.55mmol; 0.08mL). A mistura foi então irradiada por microondas a uma potência máxima de 300W e a uma temperatura constante de 145°C., durante 10min. Parou-se a reacção por evaporação do solvente. Purificou-se o composto por cromatografia *flash* em coluna (eluente: Hexano/Acetato de etilo 5/1 a 3/1), tendo-se obtido 0.299g de **49** (0.28 mmol, 50%).

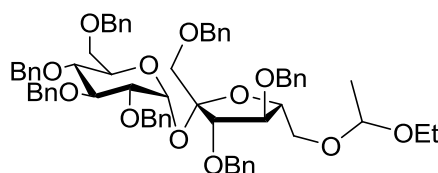
<sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ= 7.28-7.14 (39H, m, Ar-H), 6.65 (1H, dd, J=13.2 e 8.2Hz, PhCH=), 5.72-5.66 (2H, m, H-1, =CH<sub>2trans</sub>), 5.21 (1H, dd, J=10.8 e 2.11 HZ, =CH<sub>2cis</sub>), 4.86-4.35 (16H, m, 7x (CH<sub>2</sub>-Ph); H-5', CH<sub>2</sub>-Ph), 4.22-3.84 (5H, m, H-6'a, H-6'b, H-5, H-4', H-3), 3.71-3.25 (7H, m, H-2, H-6a, H-6b, H-1'a, H-4, H-3') ppm.

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ= 138.9 (Ar-C), 138.6 (Ar-C), 138.2 (Ar-C), 138.0 (Ar-C), 137.9 (PhCH=), 136.8 (Ar-C), 136.5 (Ar-C), 128.3 (Ar-CH), 128.0 (Ar-CH),

127.9 (Ar-CH), 127.7 (Ar-CH), 127.6 (Ar-CH), 127.5 (Ar-CH), 126.2 (Ar), 113.7 (CH<sub>2</sub>=), 104.6 (C-2'), 89.9 (C-1), 83.9 (C-5'), 82.4 (CH<sub>2</sub>-Ph), 81.9 (C-3), 81.8 (C-4'), 79.8 (C-3'), 79.6 (C-5), 77.6 (C-2), 75.5 (CH<sub>2</sub>-Ph), 74.8 (CH<sub>2</sub>-Ph), 73.4 (CH<sub>2</sub>-Ph), 73.0 (CH<sub>2</sub>-Ph), 72.5 (CH<sub>2</sub>-Ph), 71.4 (C-6'), 71.2 (C-6), 70.6 (C-4), 68.4 (C-1') ppm.

Análise elementar calculada para C<sub>70</sub>H<sub>72</sub>O<sub>11</sub>: C 77,18; H 6.66. Obtido: C76.91; H 6.78.

### Experiência 18. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6-hepta-*O*-benzil-6'-*O*-(1-etoxi)-etilsacarose (**50**)



#### Sob condições tradicionais:

A uma solução de 1.658g de **46** (1.7 mmol) e 0.04eq. de PPTS (0.07 mmol) em diclorometano (16 mL) a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionaram-se, gota a gota 1.5 eq. de éter etilvinílico (2.55 mmol; 0.3 mL). A mistura foi mantida sob árgon, à temperatura ambiente, durante 2h e foi seguida por CCF (eluente: hexano/ acetato de etilo, 3/1). Parou-se a reacção por adição de 25mg de NaHCO<sub>3</sub>, ficando a agitar durante 15 min. Filtrou-se o sólido e evaporou-se o solvente. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (eluente: hexano/acetato de etilo 4/1 e depois 3/1), tendo-se obtido 1.053g de (**50**) (1.01 mmol; 59%) na forma de um óleo amarelo.

#### Sob irradiação de microondas:

A uma solução de 1.141g de **46** (1.17 mmol) e 0.04eq. de PPTS (0.05 mmol) em diclorometano (12 mL) a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionaram-se, gota a gota 1.5 eq. de éter etilvinílico (1.76 mmol; 0.20 mL). A mistura foi então irradiada com microondas a uma potência máxima de 200W e a uma temperatura constante de 35°C durante 10 min. Parou-se a reacção por adição de 20mg de NaHCO<sub>3</sub>, ficando a agitar durante 15 min. Filtrou-se o sólido e evaporou-se o solvente. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (eluente: hexano/acetato de etilo 4/1 e depois 3/1), tendo-se obtido 0.655g de (**50**) (0.64 mmol; 54%) na forma de um óleo amarelo.

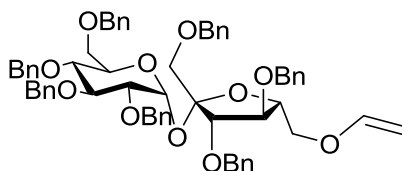
$^1\text{H}$  RMN: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.33-7.20 (32H, m, Ar-H), 7.12-7.10 (3H, m, Ar-H), 5.71 (1H, d,  $J$  2.5 Hz, H-1), 4.91 (1H, qd  $J$  2.13 Hz, CH), 4.78-4.28 (16H, m,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ , H-5' e H-3), 4.09-4.06 (1H, m, H-6), 4.03-3.97 (2H, m, H-4' e H-3'), 3.87-3.80 (1H, m, H-6'), 3.73-3.63 (4H, m, H-2, H-1' e  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.61-3.51 (4H, m, H-5, H-1', H-6' e H-4), 3.48 (1H, d  $J$  3.03 Hz, H-6), 2.20 (1H, d  $J$  2.13 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.27-1.19 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm;

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  128.3 (Ar), 128.0 (Ar), 127.9 (Ar), 127.8 (Ar), 127.7 (Ar), 127.5 (Ar), 103.8 (C-2'), 91.1 (C-1), 83.6 (C-5'), 81.8 (C-3'), 81.2 (C-4'), 79.5 (C-3), 79.4 (C-5), 77.3 (C-2), 75.6 ( $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 74.9 ( $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 73.5 ( $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 73.4 ( $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 73.3 ( $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 72.5 ( $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 71.3 (C-4), 71.2 (C-6'), 67.9 (C-1'), 61.2 (C-6), 60.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 20.0 ( $\text{O}_2\text{CHCH}_3$ ), 15.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm; confirmado por DEPT.

IV:  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3088, 3040, 3030, 2976, 2897, 2867, 2000-1600, 1496, 1454, 1363, 1266, 1208, 1082, 1028, 736, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;

Análise elementar: Calc. para  $\text{C}_{65}\text{H}_{72}\text{O}_{12}$ : C, 74.69; H, 6.94. Obtido: C, 74.57; H, 7.08.

### Experiência 19. Preparação de 1',2,3,3',4,4',6-hepta-*O*-benzil-6'-*O*-vinil sacarose (51)



#### Sob condições tradicionais:

A 1.764g de **50** (1.69 mmol) dissolvidos em 17 mL de diclorometano, a  $0^\circ\text{C}$  e sob atmosfera de argon, adicionou-se 1.2eq de  $\text{NEt}_3$  (2.026 mmol; 0.28 mL) e 1.2 eq. de  $\text{TMSOTf}$  (2.026 mmol; 0.37 mL). A mistura foi deixada sob argon, à temperatura ambiente, com agitação, durante 2h. Parou-se a reação por adição de  $\text{NaOH}$  (8mL). Extraíu-se a fase aquosa com éter etílico (3x 20mL), secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (eluente: hexano/acetato de etilo 3/1), tendo-se obtido 0.523g de **51** (0.52 mmol, 31%), na forma de um óleo amarelo.



### Sob irradiação de microondas:

A 0.840g de **50** (0.804 mmol) dissolvidos em 10 mL de diclorometano, a 0°C e sob atmosfera de argon, adicionara-se 1.1 eq. de NEt<sub>3</sub> (0.884 mmol; 0.12 mL) e 1.1 eq. de TMSOTf (0.884 mmol; 0.16 mL). A mistura reaccional foi então irradiada com microondas a uma potência máxima de 200W, a uma temperatura constante de 35°C, durante 5min. Parou-se a reacção por adição de NaOH 1N (3 mL). Extrauiu-se a fase aquosa com éter etílico (3x 20mL), secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (eluente: hexano/acetato de etilo 3/1), tendo-se obtido 0.251g de **51** (0.25 mmol, 31%), na forma de um óleo amarelo.

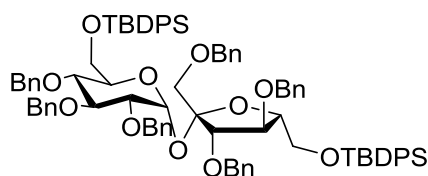
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ= 7.31-7.26 (35H, m, Ar-H), 7.16-7.14 (1H, m, Ar-H), 6.49 (1H, dd *J* 10.73 e 5.1 Hz, OCH=), 5.67 (1H, d *J* 2.6 Hz, H-1), 4.93 (1H, d *J* 8.16 Hz, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.83 (1H, d *J* 8.19 Hz, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.77 (1H, d *J* 8.16 Hz, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.68-4.38 (12H, m, CH<sub>2</sub>-Ph e H-5'), 4.20 (1H, dd *J* 10.8 e 1.41 Hz, =CH<sub>2</sub>trans), 4.18-4.15 (1H, m, H-3'), 4.10-4.05 (1H, m, H-4), 4.01 (1H, dd *J* 5.1 e 1.44 Hz, =CH<sub>2</sub>cis), 3.97-3.92 (1H, m, H-4'), 3.86-3.81 (1H, m, H-6), 3.75 (1H, m, H-6), 3.64 (1H, t *J* 7.17 Hz, H-2), 3.56-3.49 (3H, m, H-5, H-1' and H-6'), 3.42 (1H, dd *J* 7.1 e 1.2 Hz, H-6') ppm;

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ= 151.6 (OCH=), 128.3 (Ph), 128.3 (Ph), 127.9 (Ph), 127.8 (Ph), 127.7 (Ph), 127.6 (Ph), 127.5 (Ph), 104.6 (C-2'), 90.2 (C-1), 86.9 (=CH<sub>2</sub>), 83.9 (C-5'), 81.8 (C-3'), 81.2 (C-4'), 79.5 (C-3), 79.4 (C-5), 77.3 (C-2), 75.6 (CH<sub>2</sub>-Ph), 74.8 (CH<sub>2</sub>-Ph), 73.4 (CH<sub>2</sub>-Ph), 72.9 (CH<sub>2</sub>-Ph), 72.6 (CH<sub>2</sub>-Ph), 72.3 (CH<sub>2</sub>-Ph), 71.0 (C-6'), 70.6 (C-4), 69.1 (C-1'), 69.5 (C-6) ppm;

IV: ν<sub>max</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3088, 3064, 3030, 2909, 2869, 1737, 2000-1600, 1497, 1454, 1361, 1243, 1209, 1096, 910, 737, 698 cm<sup>-1</sup>.

Análise elementar: Calc. para C<sub>63</sub>H<sub>66</sub>O<sub>11</sub>: C, 75.73; H, 6.66. Obtido: C, 75.67; H, 6.78.

### Experiência 20. Preparação de 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-benzil -6,6'-di-*O*-terc-butildifenilsilil sacarose (**52**)



**Sob condições tradicionais:**

A uma solução de 6,6'-di-*O-terc*-butildifenilsilil-sacarose (**22**) (1.500 g, 1.83 mmol) em DMF (25 ml), a 0 °C, adicionou-se lentamente 9.6 eq. de NaH (60% suspensão em óleo, 0.703 g, 17.6 mmol). Após 20 min em gelo e com agitação magnética, adicionou-se gota a gota, durante 15 minutos, 12 eq. de brometo de benzilo (3.756 g, 21.96 mmol). Deixou-se atingir a temperatura ambiente e ficou durante a noite, sob atmosfera de argon. A mistura foi então analisada por CCF (eluente: acetato de etilo/acetona/água, 10/10/1, respectivamente), tendo-se verificado o consumo completo do composto inicial. Verteu-se então a mistura reaccional em 100 mL de água gelada e extraiu-se seguidamente o produto com éter etílico (4x 60 mL). A fase orgânica foi então lavada com água e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Evaporou-se o solvente e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (eluente hexano - acetato de etilo, 10:1, a 5:1), tendo-se obtido o composto (**52**) como um óleo incolor. Rendimento: 1,460 g (60%). Subprodutos: 1',2,3,3',4,4',6-hepta-*O*-benzil-6'-*O-terc*-butildifenilsilil-sacarose (**45**) 0.331 g, 15% e 1',2,3,3',4,4',6,6'-octa-*O*-benzilsacarose 0.233g, 12 % (fracções mais lentas).

**Sob irradiação de microondas:**

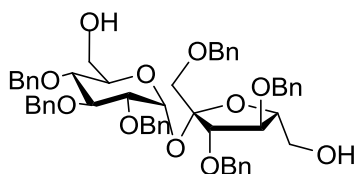
A uma solução de 6,6'-di-*O-terc*-butildifenilsilil-sacarose (**22**) (1.000 g, 1.22 mmol) em DMF (10 ml), a 0 °C, adicionou-se lentamente 9.6 eq. de NaH (60% suspensão em óleo, 0.469 g, 11.72 mmol). Após 20 min em gelo e com agitação magnética, adicionou-se gota a gota, durante 15 minutos, 12 eq. de brometo de benzilo (2.506 g, 14.65 mmol). A mistura reaccional foi então colocada no e irradiada durante 5 min a uma potência máxima de 300W e com controlo de temperatura a 150°C. A mistura foi então analisada por CCF (eluente: acetato de etilo/acetona/água, 10/10/1, respectivamente), tendo-se verificado o consumo completo do composto inicial. Verteu-se então a mistura reaccional em 100 mL de água gelada e extraiu-se seguidamente o produto com éter etílico ( 4x 60 mL). A fase orgânica foi então lavada com água e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Evaporou-se o solvente e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (eluente hexano - acetato de etilo, 10:1, a 5:1), tendo-se obtido o composto (**52**) como um óleo incolor. Rendimento: 0.830 g (50 %). Subprodutos: 1',2,3,3',4,4',6-hepta-*O*-benzil-6'-*O-terc*-butildifenilsilil-sacarose (**45**) 0.226 g, 15% e 1',2,3,3',4,4',6,6'-octa-*O*-benzilsacarose 0.246g, 19 %

$[\alpha]_D^{20} +29,8^\circ$  (c 1.0, CH<sub>3</sub>OH); Lit.<sup>67</sup>  $[\alpha]_D^{20} +26.0^\circ$

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 7.64 (m, 10H, Ar-*H*), 7.42 (m, 40H, Ar-*H*), 5.23 (d, 1H,  $J_{1,2}$ =3.1Hz, H-1), 4.86 (d, 2H,  $J_{6A,6B}$ =10.6Hz, H-6), 4.66 (m, 7H, H-3,3',4,4', Ar-CH<sub>2</sub>), 4.46 (3d, 3H, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.32 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.14 (m, 1H, H-5), 3.98 (m, 2H, H-6'), 3.82 (m, 2H, H-1'), 3.60 (m, 3H, H-5', Ar-CH<sub>2</sub>), 3.50 (dd, 1H,  $J_{1,2}$ =3.2Hz,  $J_{2,3}$ =9.6Hz, H-2), 3.43 (dd, 2H,  $J$ =10.2Hz, Ar-CH<sub>2</sub>), 1.07 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.05 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 139.0, 138.3, 138.1, 138.0 (C<sub>q</sub> grupos benzilo), 129.6, 128.2, 127.8, 127.7, 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 104.4 (C-2'), 89.5 (C-1), 84.3, 82.2, 82.0, 80.7, 77.3, 76.7, 75.8, 74.7, 73.5, 72.6, 72.4, 71.9, 71.6, 69.5 (C-2,3,3',4,4',5,5', 6 x OCH<sub>2</sub>Ph e C-1'), 64.6, 62.3 (C-6,6'), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

#### Experiência 21. Preparação de 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-benzil sacarose (53)



##### Sob condições tradicionais:

A 1.000g de **52** (0.74mmol) dissolvidos em 17 mL de THF seco, adicionaram-se 1.76 mL de TBAF (2.4 eq.). A reacção foi seguida por CCF (eluente: hexano/ acetato, 2/1) até ao desaparecimento do composto inicial (~1h). Removeu-se então o solvente no rotavapor e dissolveu-se o resíduo em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Lavou-se com água (2x), secou-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e evaporou-se o solvente. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna (eluente hexano/acetato de etilo, 4:1), tendo-se obtido 0.468 g (72%, 0.53 mmol) de **53** como um óleo incolor.

##### Sob irradiação de microondas:

A 1.000g de **52** (0.37 mmol), dissolvidos em 10 mL de THF seco, adicionara 2.4 eq. de TBAF (0.44 ml, 0.44 mmol, solução 1M em THF) a 0 °C. A mistura reaccional foi irradiada com microondas a uma potência máxima de 300W e a uma temperatura constante de 65°C, durante 5 min. A análise por CCF (Hexano/AcOEt 4:1) da mistura reaccional mostra que já não existe composto inicial Evaporou-se o solvente e o resíduo obtido foi dissolvido em diclorometano (30 ml), lavado com H<sub>2</sub>O (2x10 ml), seco sobre

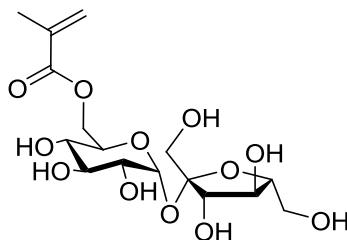
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado. O resíduo obtido foi então purificado por cromatografia *flash* (eluente: hexano/acetato de etilo, 4/1), tendo-se obtido 0.229 g (70 %) de **53** na forma de um óleo incolor.

$[\alpha]_D^{20} +41.0^\circ$  (c 0.9, CH<sub>3</sub>OH); Lit<sup>67</sup>.  $[\alpha]_D^{20} +40.8^\circ$ .

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 7.26 (m, 30H, Ar-H), 5.49 (d, 1H,  $J_{1,2}$ =2.9Hz, H-1), 4.86 (d, 2H,  $J_{6A,6B}$ =10.6Hz, H-6), 4.66 (m, 7H, H-3,3',4,4', Ar-CH<sub>2</sub>), 4.46 (3d, 3H, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.32 (m, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.14 (m, 1H, H-5), 3.98 (m, 2H, H-6'), 3.82 (m, 2H, H-1'), 3.60 (m, 3H, H-5', Ar-CH<sub>2</sub>), 3.50 (dd, 1H,  $J_{1,2}$ =3.2Hz,  $J_{2,3}$ =9.6Hz, H-2), 3.43 (dd, 2H,  $J$ =10.2Hz, Ar-CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ = 138.6, 138.3, 138.1, 138.0, 137.7 (C<sub>q</sub> grupos benzilo), 128.4, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 103.9 (C-2'), 90.7 (C-1), 83.5, 81.7, 81.0, 79.9, 79.5, 77.6 and 71.3 (C-2,3,3',4,4',5,5'), 75.6, 75.0, 73.4, 73.1, 73.0, 72.5 (C-1', 6 x OCH<sub>2</sub>Ph), 61.9, 61.0 (C-6,6') ppm.

## Experiência 22. Preparação de 6-O-metacrilóisacarose (**54**)



### Sob condições tradicionais:

A 1.00g de sacarose (2.92 mmol) e 1.3 eq. de PPh<sub>3</sub> (1.03g, 3.82 mmol). em 50mL de DMF a 0°C e sob atmosfera de árgon adicionou-se, gota a gota 1.4 eq de ácido metacrílico (0.34mL, 4.0mmol). A reacção foi deixada à temperatura ambiente durante 30h e analisada por CCF. Parou-se a reacção por evaporação do solvente. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano para dissolver a PPh<sub>3</sub> e extraiu-se o composto com água. Evaporou-se a água e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna usando uma mistura de acetato de etilo/ acetona/ água (100/100/1; 10/10/1). Obteve-se 0.645g de **54**,<sup>34</sup> como um óleo amarelado (53%, 1.57 mmol).

**Sob irradiação de microondas:**

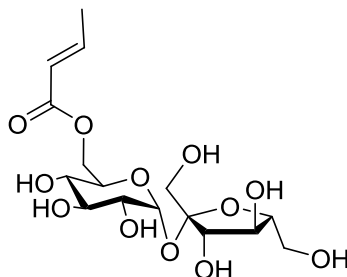
A 1.00g de sacarose (2.92 mmol) e 1.3 eq. de  $\text{PPh}_3$  (1.03g, 3.82 mmol). em 20mL de DMF a 0°C e sob atmosfera de árgon adicionou-se, gota a gota 1.4 eq de ácido metacrílico (0.34mL, 4.0mmol). A reacção foi então irradiada com microondas a uma potência máxima de 300W e a uma temperatura constante de 145°C, durante 10 min. Parou-se a reacção por evaporação do solvente. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano para dissolver a  $\text{PPh}_3$  e extraiu-se o composto com água. Evaporou-se a água e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna usando uma mistura de acetato de etilo/ acetona/ água (100/100/1; 10/10/1). Obteve-se 0.695g de **54**, como um óleo amarelado (58%, 1.70 mmol).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +30.3^\circ$  (c 0.9,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ); sem referência na lit.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ = 6.02 (1H, s,  $=\text{CH}_{2a}$ ), 5.61 (1H, s,  $=\text{CH}_{2b}$ ), 5.27 (1H, d,  $J_{1-2}=3.4$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 4.34 (2H, dq,  $J_{6a-5}=4.3$  Hz,  $J_{6a-6b}=12.2$  Hz,  $J_{\text{H6-COO}}=30.7$  Hz,  $\text{H}_{6a,b}$ ), 4.08 (1H, d,  $J_{3',4'}=8.7$  Hz,  $\text{H}_{3'}$ ), 4.03-3.95 (1H, m,  $\text{H}_5$ ), 3.87 (1H, t,  $J_{3',4'-5'}=8.6$  Hz,  $\text{H}_{4'}$ ), 3.82-3.73 (1H, m,  $\text{H}_{5'}$ ), 3.73-3.60 (3H, m,  $\text{H}_{6',a,b} + \text{H}_3$ ), 3.54 (2H, s,  $\text{H}_{1'}$ ), 3.44 (1H, dd,  $J_{1-2}=3.5$  Hz,  $J_{2-3}=9.8$  Hz,  $\text{H}_2$ ), 3.37 (1H, t,  $J_{3-4-5}=9.5$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 1.80 (3H, s,  $-\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ = 169.7 ( $-\text{COO}-$ ), 135.9 ( $\text{COO}(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}_2$ ), 127.6 ( $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ ), 104.1 ( $\text{C}_2'$ ), 92.4 ( $\text{C}_1$ ), 81.7 ( $\text{C}_5'$ ), 76.8 ( $\text{C}_3'$ ), 74.5 ( $\text{C}_4'$ ), 72.7 ( $\text{C}_3$ ), 71.4 ( $\text{C}_2$ ), 70.8 ( $\text{C}_5$ ), 70.0 ( $\text{C}_4$ ), 64.0 ( $\text{C}_6$ ), 63.0 ( $\text{C}_6'$ ), 61.8 ( $\text{C}_1'$ ), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

IV:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3429 (O-H), 2930 (C-H, sat.), 1707 (C=O), 1439, 1325 (C-C-C), 1245, 1138 (C-C-O), 1054 (C-O-C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Experiência 23. Preparação de 6-O-crotonilsacarose (55)****Sob condições tradicionais:**

A 1.00g de sacarose (2.92 mmol) e 1.3 eq. de  $\text{PPh}_3$  (1.03g, 3.82 mmol), em 50mL de DMF a 0°C e sob atmosfera de árgon adicionou-se, gota a gota 1.4 eq de ácido crotônico

(0.36g, 4.2mmol). A reacção foi deixada à temperatura ambiente durante 24h e analisada por CCF. Parou-se a reacção por evaporação do solvente. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano para dissolver a  $\text{PPh}_3$  e extraiu-se o composto com água. Evaporou-se a água e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna usando uma mistura de acetato de etilo/ acetona/ água (100/100/1; 10/10/1). Obteve-se 0.575g de **55**<sup>34</sup>, como um óleo amarelado (48%, 1.40 mmol).

#### Sob irradiação de microondas:

A 1.00g de sacarose (2.92 mmol) e 1.3 eq. de  $\text{PPh}_3$  (1.03g, 3.82 mmol). em 20mL de DMF a 0°C e sob atmosfera de árgon adicionou-se, gota a gota 1.4 eq de ácido crotónico (0.36g, 4.2mmol). A reacção foi então irradiada com microondas a uma potência máxima de 300W e a uma temperatura constante de 145°C, durante 10 min. Parou-se a reacção por evaporação do solvente. Dissolveu-se o resíduo em diclorometano para dissolver a  $\text{PPh}_3$  e extraiu-se o composto com água. Evaporou-se a água e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em coluna usando uma mistura de acetato de etilo/ acetona/ água (100/100/1; 10/10/1). Obteve-se 0.480g de **55**<sup>34</sup>, como um óleo amarelado (40%, 1.17 mmol).

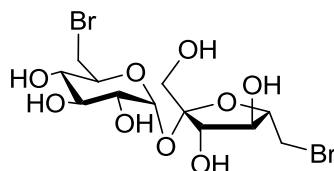
$[\alpha]_D^{20}$  -22.3° (c 0.9,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ); sem referência.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ = 7.06-6.93 (1H, dt,  $J_{\text{CH-CH}_3}$ =6.6 Hz,  $J_{\text{CH=CH}}$ =15.2 Hz,  $\text{CH=CH-CH}_3$ ), 5.90-5.82 (1H, d,  $J_{\text{CH=CH}}$ =15.6 Hz,  $\text{CH=CH-COO}$ ), 5.32-5.27 (1H, d,  $J_{1-2}$ =3.1 Hz,  $\text{H}_1$ ), 4.38-4.20 (2H, dq,  $J_{6a-5}$ =4.8 Hz,  $J_{6a-6b}$ =12.3 Hz,  $J_{\text{H}_6-\text{COO}}$ =40.2 Hz,  $\text{H}_{6a,b}$ ), 4.13-4.07 (1H, d,  $J_{3'-4'}$ =8.5 Hz,  $\text{H}_{3'}$ ), 4.02-3.95 (1H, m,  $\text{H}_5$ ), 3.92-3.85 (1H, t,  $J_{3'-4'-5'}$ =8.5 Hz,  $\text{H}_{4'}$ ), 3.82-3.73 (1H, m,  $\text{H}_{5'}$ ), 3.70-3.61 (3H, d+t,  $J_{6'-5'}$ =7.0 Hz,  $J_{2-3-4}$ =9.9 Hz,  $\text{H}_{6'}$ ,  $\text{H}_3$ ), 3.54 (2H, s,  $\text{H}_{1'}$ ), 3.49-3.43 (1H, dd,  $J_{1-2}$ =3.2 Hz,  $J_{2-3}$ =9.9 Hz,  $\text{H}_2$ ), 3.39-3.31 (1H, t,  $J_{3-4-5}$ =9.6 Hz,  $\text{H}_4$ ), 1.83-1.76 (3H, d,  $J_{\text{CH-CH}_3}$ =6.7 Hz,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ = 169.0 (-COO-), 148.9 ( $\text{CH}_3\text{CH=CH}$ ), 121.3 (-COO- $\text{CH=CH}$ ), 104.1 ( $\text{C}_{2'}$ ), 92.3 ( $\text{C}_1$ ), 81.8 ( $\text{C}_{5'}$ ), 76.8 ( $\text{C}_{3'}$ ), 74.6 ( $\text{C}_{4'}$ ), 72.7 ( $\text{C}_3$ ), 71.3 ( $\text{C}_2$ ), 70.8 ( $\text{C}_5$ ), 70.1 ( $\text{C}_4$ ), 63.7 ( $\text{C}_6$ ), 63.1 ( $\text{C}_{6'}$ ), 61.8 ( $\text{C}_{1'}$ ), 17.9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3429 (O-H), 2930 (C-H, sat.), 1707 (C=O), 1439, 1325 (C-C-C), 1245, 1138 (C-C-O), 1054 (C-O-C)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Experiência 24. Preparação de 6,6'-dibromo-6,6'-didesoxi-sacarose (37)



##### Sob condições tradicionais:

A uma solução de 2g de sacarose (5.84 mmol), em piridina (40 mL), a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionaram-se 3.0 eq. de PPh<sub>3</sub> (4.59g, 17.5 mmol). Adicionou-se, em seguida, gota a gota, uma solução de 3.3 eq. de CBr<sub>4</sub> (19.3 mmol; 6.4g) em piridina (16 mL). A mistura reaccional foi então aquecida a 90°C, em atmosfera de árgon, durante 2 horas e seguida por CCF. Após arrefecimento, adicionou-se metanol para parar a reacção. Removeu-se os solventes por evaporação a pressão reduzida e purificou-se o resíduo obtido por cromatografia *flash* em coluna (eluente: acetato de etilo/acetona/água 100/100/1,e 10/10/1) tendo-se obtido 6, 6'-dibromo-6, 6'-dideoxi- sacarose (**37**), (2.10g, 76%) como um sólido incolor.

##### Sob irradiação de microondas:

A uma solução de sacarose (1.00 g, 2.92 mmol) em piridina (15 mL), a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionaram-se 3.0 eq. de Ph<sub>3</sub>P (2.30 g, 8.76 mmol). Adicionou-se, em seguida, gota a gota, uma solução de 3,3 eq.de CBr<sub>4</sub> (2.90 g, 8.76 mmol) em piridina (5 mL. A reacção foi então sujeita a irradiação com microondas (300W a 90 °C) durante 10 min. Após arrefecimento, adicionou-se metanol para parar a reacção. Removeu-se os solventes por evaporação a pressão reduzida e purificou-se o resíduo obtido por cromatografia *flash* em coluna (eluente: acetato de etilo/acetona/água 100/100/1,e 10/10/1) tendo-se obtido 6, 6'-dibromo-6, 6'-dideoxi- sacarose (**37**), (1.04 g, 76 %) como um sólido incolor..

$[\alpha]_D^{20} +27.4^\circ$  (c 1.0, CH<sub>3</sub>OH); Lit.<sup>70</sup>  $[\alpha]_D^{20} +37^\circ$  (c 1, CH<sub>3</sub>OH).

p.f. 51-52 °C; Lit.<sup>70</sup> óleo.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$ = 3.37 (t, *J* 9.2 Hz, 1H, H-4), 3.48 (dd, *J*<sub>2,3</sub> 9.8 Hz, *J*<sub>2,1</sub> 3.5 Hz, 1H, H-2), 3.60 (s, 2H, H-1'), 3.64 (1H,m, H-3), 3.69 (m, 4H, H-6 e H-6'), 3.96 (m,

2H, H-5 e H-5'), 4.04 (t,  $J$  8.2 Hz, 1H, H-4'), 4.13 (d,  $J$  8.5 Hz, 1H, H-3'), 5.31 (d,  $J$  3.4 Hz, 1H, H-1) ppm.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$ = 33.7 (C-6 e C-6'), 61.5 (C-1'), 63.6 (C-4), 66.1 (C-2), 71.4 (C-3), 72.4 (C-5), 75.9 (C-4'), 76.9 (C-3'), 80.9 (C-5'), 92.6 (C-1), 104.2 (C-2') ppm.

IV:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3396 (O-H), 2923 (C-H, sat.), 1421, 1377 (C-C-C), 1264 (C-C-O), 1063 (C-O-C)  $\text{cm}^{-1}$ .



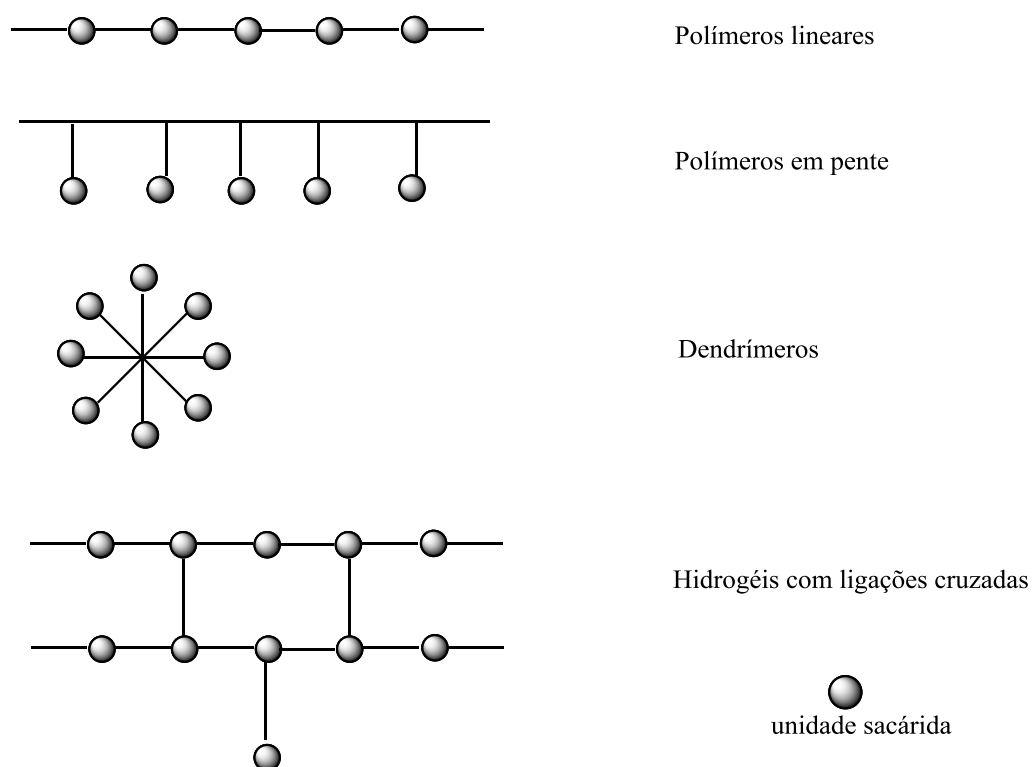
## 2. Capítulo II. Síntese de copolímeros de sacarose

### 2.1. Objectivo

A preparação de polímeros com base em derivados de açúcares permite obter polímeros potencialmente biodegradáveis e biocompatíveis.

Estes polímeros, também designados por polivinilsacáridos, têm sido alvo de bastante interesse devido às suas potenciais aplicações, nomeadamente na área biomédica.<sup>71</sup>

Existem vários tipos de polímeros polivinilsacáridos, em relação à sua arquitectura (Figura 2.1):<sup>72</sup>



**Figura 2.1. Tipos de arquitectura para os polivinilsacáridos.**

Neste contexto e durante os últimos anos, um dos objectivos do nosso grupo, tem sido obter novas arquitecturas de polímeros e copolímeros biocompatíveis e biodegradáveis com aplicação industrial, com base em matérias-primas renováveis e usando abordagens de química orgânica verde.

Ao longo deste trabalho, recorreu-se à polimerização catiónica viva na síntese de polímeros de derivados de sacarose em pente. Explorou-se esta estratégia, tendo em vista

um melhor controlo das características do polímero, nomeadamente no seu peso molecular e composição.

Para a síntese de polímeros é necessário conhecer os métodos pelos quais eles podem ser sintetizados. Esta síntese é um processo complexo que pode ser feito por vários métodos. A polimerização de adição consiste na adição de monómeros ao local activo da cadeia de crescimento.

A polimerização viva é um tipo de polimerização sem a capacidade de término. Esta polimerização continua até que o monómero se esgote, mas se se adicionar mais monómero, ela continua. Como a quantidade de monómeros adicionada se pode controlar, este mecanismo permite obter polímeros de peso molecular uniforme, logo baixo índice de polidispersão, característicos da polimerização viva. Assim, o comprimento de cadeia pode ser manipulado para servir as necessidades de uma aplicação específica, assumindo que o iniciador é 100% eficiente.

Pelas razões supra mencionadas, optou-se neste trabalho, por se recorrer à polimerização catiónica viva tendo em vista a síntese de polímeros derivados de sacarose, nomeadamente polímeros em pente.

## 2.2. Introdução

Os polímeros de glúcidos, ou glicopolímeros, obtidos por polimerização de glúcidos vinílicos, têm sido alvo de crescente interesse industrial<sup>18, 73</sup> e académico,<sup>37</sup> quer pelo facto de serem materiais amigos do ambiente, obtidos a partir de fontes renováveis, quer por permitirem a produção de material fisiologicamente activo com a possibilidade de mimetizar glúcidos da superfície celular.

Existem dois tipos de glicopolímeros: polímeros lineares e polímeros com os resíduos de glúcido pendentes<sup>74</sup>.

A maioria dos glicoconjugados naturais possuem uma estrutura complicada e grande parte dos estudos bioquímicos visam a sua análise estrutural e a relação desta com a respectiva função biológica. Por outro lado, as abordagens biomiméticas, em especial, as feitas pelos químicos de polímeros são principalmente baseadas na expectativa que se possa criar artificialmente novos polímeros sintéticos com funções sofisticadas semelhantes ou ainda melhores do que os glicoconjugados naturais. Em geral, as unidades de glúcido nos glicoconjugados naturais desempenham um papel importante nos processos de reconhecimento molecular em que participam<sup>75</sup>.

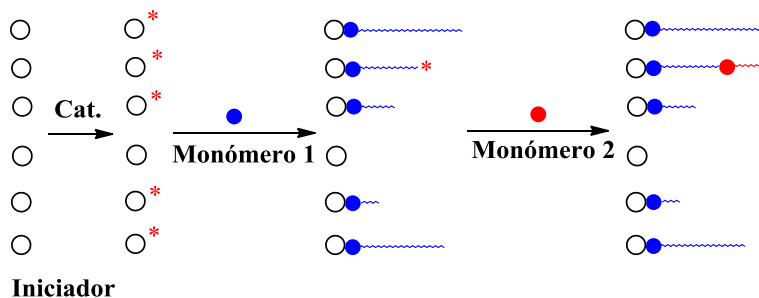
Os glicopolímeros com glúcidos pendentes têm sido o alvo de vários estudos, porque estes glúcidos estão envolvidos em processos de crescimento e reconhecimento celular, metástases cancerosas e infecções bacterianas e virais.<sup>76</sup> Pelo facto de serem biodegradáveis e de reconhecimento biológico, podem ser utilizados para melhorar propriedades anti-estáticas, corantes, de adesão, de impressão e de biocompatibilidade de outros polímeros já existentes. Estes processos de reconhecimento, incluindo reconhecimento intercelular, de adesão, crescimento e diferenciação celular baseiam-se principalmente em interacções glúcidos - proteínas. No entanto, cada uma destas interacções ocorre, em geral, com baixa afinidade.

A interacção entre glúcidos simples e proteínas requer muitas vezes uma acentuada afinidade, para que possa ter significado biológico relevante. Com este intuito, a natureza recorre normalmente ao aumento de afinidade resultante de interacções múltiplas entre as proteínas e os glúcidos (ligandos), designado por efeito *cluster* dos glúcidos.<sup>77</sup> As interacções múltiplas entre as proteínas e os glúcidos podem cooperar em cada processo de reconhecimento de modo a permitir a afinidade funcional necessária. Isto significa que receptores múltiplos terão de ser dispostos de forma que permita a ligação eficiente aos ligandos glicosídicos.<sup>78</sup>

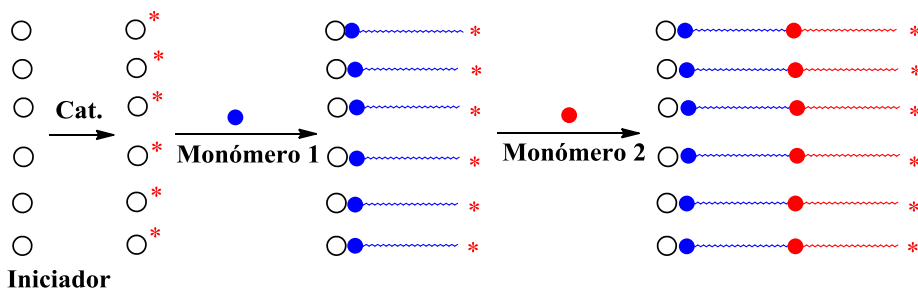
A utilização de glicopolímeros, com resíduos de glúcido incorporados como unidades pendentes, permite o efeito *cluster*. Este efeito resulta da adequada distribuição espacial dos resíduos incorporados que conduz a um reconhecimento múltiplo, aumentando a afinidade de ligação entre os polímeros e as proteínas.<sup>77-81</sup>

Assim, do ponto de vista da ciência dos materiais poliméricos, é fundamental desenvolver métodos simples e adequados para incorporar resíduos de glúcido úteis ao reconhecimento molecular, sem afectar as suas propriedades como materiais, inerentes aos polímeros. Neste âmbito, encontra-se descrito na literatura uma vasta gama de monómeros vinílicos de derivados de glúcidos,<sup>82</sup> os quais foram polimerizados, maioritariamente na presença de iniciadores radiculares.<sup>75</sup>

### **Polimerização Convencional**



### **Polimerização Viva**



**Figura 2.2.** Esquema comparativo entre a polimerização viva e a polimerização convencional

Por outro lado, a polimerização viva foi a primeira reacção de polimerização controlada que permitiu a síntese de vários polímeros funcionalizados<sup>83</sup>. As áreas mais recentes de investigação neste âmbito relacionam-se essencialmente com a síntese de polímeros capazes de produzir estímulos biológicos, pelo que deverão possuir propriedades controladas e uma ordem sequencial bem definida.

A polimerização viva é uma forma de polimerização de adição à qual foi removida a capacidade de terminar o crescimento da cadeia.<sup>84</sup> Isto pode ser conseguido pelo

impedimento quer da transferência de cadeia, quer da capacidade de terminar. Além disso, em geral, a velocidade de iniciação é também maior que a de propagação, pelo que o número de cadeias a serem formadas permanece relativamente constante, durante todo o processo de polimerização. Neste método, a velocidade de polimerização também permanece relativamente constante, o que vai fazer com que o comprimento das cadeias se mantenha mais ou menos semelhante, logo com um índice de polidispersão muito baixo. Por estas razões, a polimerização viva é um método bastante utilizado na síntese de copolímeros em bloco, uma vez que se pode controlar, em princípio, a ordem e a proporção de componentes no polímero, assim como massas molares pré-determinadas e controlando os grupos terminais.

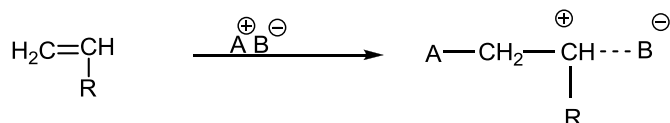
Para se conseguir a polimerização viva é essencial controlar os passos de iniciação e de propagação<sup>85</sup>. A escolha do ácido de Lewis e do contra-anião do iniciador é importante para que se possam evitar reacções de transferência ou de término.

As concentrações de iniciador necessárias para a polimerização catiónica são normalmente mais baixas do que para a polimerização radicalar. Em geral, uma razão molar de iniciador entre  $10^{-3}$  a  $10^{-5}$  por mole de monómero é suficiente para alcançar uma velocidade de reacção elevada. Em geral, as polimerizações catiónicas de compostos insaturados são realizadas em solução. Ao contrário da polimerização radicalar, na qual uma maior diluição resulta numa diminuição da velocidade de polimerização e num menor peso molecular, na polimerização catiónica viva uma diluição entre 1 a 4 vezes do volume de solvente em relação ao volume do monómero, resulta muitas vezes num aumento do peso molecular do polímero, assim como, por vezes numa maior velocidade de polimerização. Isto acontece pelo facto de alguns solventes poderem formar complexos com os ácidos de Lewis que iniciam a polimerização por um mecanismo de carbocatião. No entanto, alguns solventes poderão interferir com o decurso da polimerização por reacções de transferência de cadeia, podendo inclusivamente parar a reacção de polimerização. Atendendo a estas limitações, existe um conjunto restrito de solventes adequados à polimerização catiónica viva: tolueno, ciclo-hexano, cloreto de metileno, tetracloreto de carbono, dicloroetileno, tricloroetileno, clorotolueno, nitrotolueno e dióxido de enxofre líquido.<sup>86</sup>

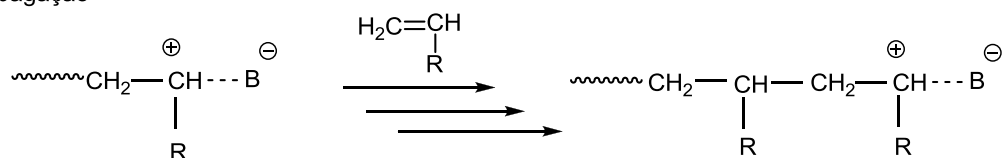
A primeira demonstração de uma reacção controlada pelo contra-anião ocorreu na reacção de oligomerização do estireno,<sup>87</sup> com a formação de dímeros (lineares e cíclicos) e de polímeros. Se o solvente usado for um solvente polar, o rendimento dos dímeros é

geralmente baixo e independente do catalisador. No entanto, se a reacção for efectuada num solvente não-polar com o catalisador adequado, ocorre selectivamente dimerização. O mesmo foi verificado para vários derivados do estireno, o que permitiu então concluir que, num solvente não-polar, a forte interacção do contra-anião inibia a propagação. Por outro lado, quanto mais separadas estiverem as cargas da espécie em crescimento, mais favorável é a reacção de propagação como se pode concluir. (Figura 2.3) <sup>88</sup>

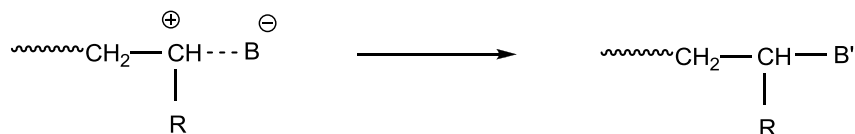
Iniciação



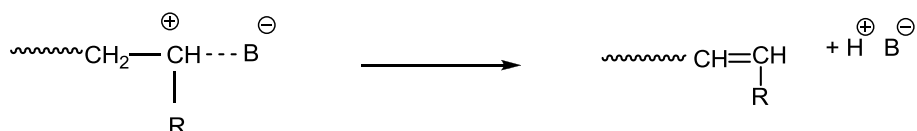
Propagação



Terminação



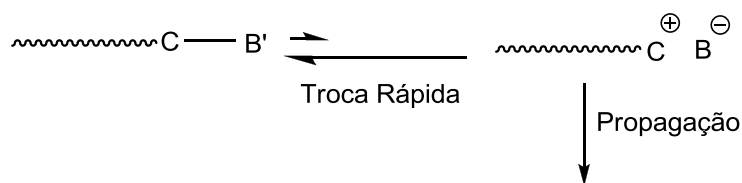
Transferência de cadeia



**Figura 2.3.** Etapas da polimerização catiónica. <sup>88</sup>

O sucesso da polimerização viva depende do equilíbrio entre as espécies activas (iónicas) e as espécies adormecidas (covalentes) (Figura 2.4). Assim, a combinação certa de um ácido Lewis e de uma base são essenciais para obter a polimerização viva. Este pode ser optimizado por três vias diferentes:

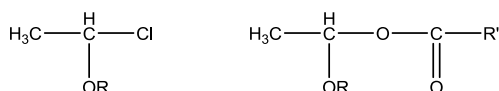
- (A) usando contra-aniões nucleofílicos,
- (B) através da adição de bases (nucleófilos)
- (C) uso de sais adicionados.



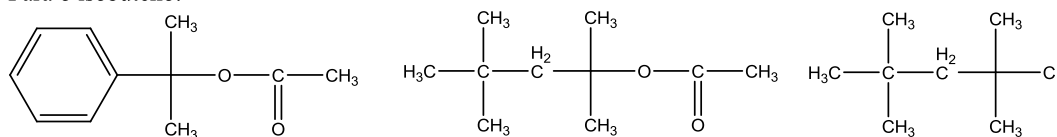
**Figura 2.4. Equilíbrio entre as espécies activa e adormecida<sup>83</sup>**

Outro factor importante para se conseguir a polimerização viva, é uma iniciação rápida e eficiente. Isto é favorecido pela utilização de iniciadores com carbocatiões, cuja estrutura seja semelhante à do monómero e de ácidos próticos (Figura 2.5).

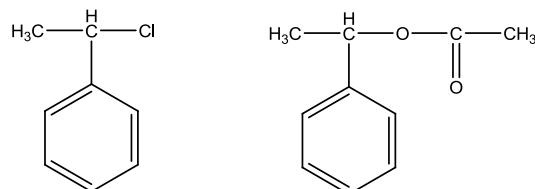
Para o éter etilvinílico:



Para o isobuteno:



Para o estireno:



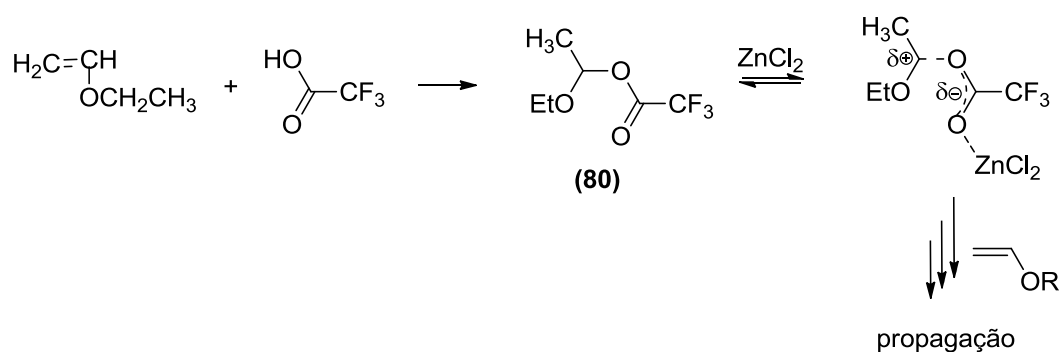
**Figura 2.5. Iniciadores típicos (geradores de catiões) para a polimerização viva.**

Nos últimos anos, a investigação neste âmbito mostrou que vários ácidos de Lewis, especialmente halogenetos metálicos, poderiam induzir polimerização viva dos éteres vinílicos, dependendo da base adicionada. Assim, foram estudados vários haletos metálicos abrangendo vários dos grupos principais de elementos e de metais de transição. Verificou-se que<sup>83</sup>, na presença da base, éster ou éter adequado, a polimerização do éter isobutivinílico (IBVE) ocorria com quase todos os ácidos de Lewis ( $\text{MCl}_n$ ;  $\text{M} = \text{Fe}, \text{Ga}, \text{Sn}, \text{In}, \text{Zn}, \text{Al}, \text{Hf}, \text{Zr}, \text{Bi}, \text{Ti}, \text{Si}, \text{Ge}, \text{Sb}$ ) quando usados em conjunto com o aducto  $\text{IBVE.HCl}$ , em tolueno a  $0^\circ\text{C}$ . Obtiveram-se sempre distribuições de pesos moleculares muito estreitas, com índices de polidispersão entre 1.02 e 1.10.

Tendo em atenção os nossos objectivos de explorar a polimerização catiónica viva, analisámos o método descrito por Higashimura et al. em 1991<sup>88</sup> o qual consistiu na utilização de ácido trifluoracético em conjunto com cloreto de zinco (sistema iniciador CF<sub>3</sub>COOH/ZnCl<sub>2</sub>) em reacções de polimerização catiónica viva do éter isobutilvinílico.

Com base nestes resultados, optámos por adaptar a metodologia de polimerização viva usando éter etilvinílico (EVE) e vários monómeros derivados de sacarose.

Os ácidos acéticos substituídos formam aductos tipo éster (**80**) com o EVE, porém, este aducto não consegue, por si só, polimerizar o EVE<sup>89</sup>. Pensa-se que a activação da ligação éster pelo ZnCl<sub>2</sub> fornece um contra-anião nucleofílico adequado (-OCOR---ZnCl<sub>2</sub>) que irá estabilizar o carbocatião à medida que este cresce, gerando assim polímeros vivos (Figura 2.6). Encontram-se descritos na literatura outros sistemas semelhantes aplicados na polimerização de isobuteno<sup>90</sup> e do estireno<sup>91</sup> baseados em ácidos carboxílicos e halogenetos de metais.



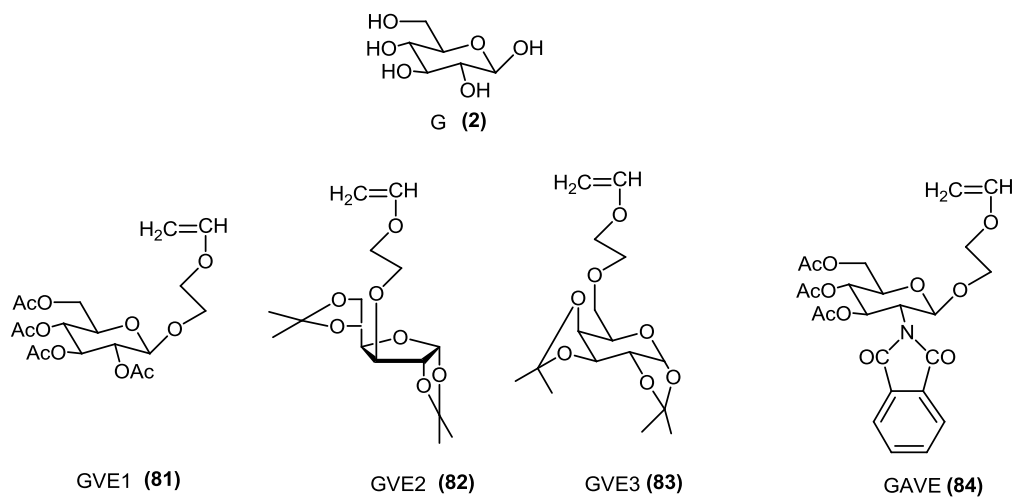
**Figura 2.6. Exemplo de formação do carbocatião em crescimento**<sup>88</sup>

Consultando a literatura, constata-se que foi feito algum investimento na aplicação da via da polimerização catiónica convencional a substratos etilvinílicos derivados de monossacáridos.<sup>83</sup> No entanto, não foram obtidos polímeros controlados, o que deverá resultar do facto do resíduo de glúcido possuir vários grupos polares. Mais recentemente, foram estudadas várias técnicas de polimerização viva controlada radicalar, aniónica e catiónica na síntese de polímeros bem definidos.<sup>75</sup>

No campo da polimerização catiónica, Yamada et al<sup>92</sup> conseguiram realizar a polimerização viva de glucose (G) contendo éter etilvinílico (EVE), GVE1 (etilvinilglucose 1) e GVE2 (etilvinilglucose 2) (Figura 2.7). As polimerizações de GVE1 e GVE2 foram estudadas com dois sistemas iniciadores diferentes. A polimerização catiónica viva de GVE1, em que a glucose está protegida por acetilos, foi conseguida usando o sistema CF<sub>3</sub>COOH/EtAlCl<sub>2</sub> e o 1,4-dioxano adicionado como base, a 0°C. Por



outro lado, constatou-se que para a polimerização de GVE2 que contém uma glucose protegida com isopropilideno, o sistema  $\text{HCl}/\text{ZnCl}_2$  proporcionou melhores resultados. Em ambos os casos, foram obtidos homopolímeros com estreitos MWDs ( $M_w/M_n \sim 1.1$ ) e pesos moleculares controlados. D'Agosto et al<sup>93</sup> estudaram a polimerização catiónica viva de outro derivado etilvinílico com outro glúcido (GVE3, Figura 2.7) usando o sistema 1,1-dietoxietano- $\text{Si}(\text{CH}_3)_3\text{I}/\text{ZnCl}_2$  como iniciador, estudando detalhadamente a cinética da reacção por  $^1\text{H}$  RMN, dilatometria e MALDI-TOF-MS. Outros exemplos sintetizados por polimerização catiónica viva, incluem glicopolímeros com estruturas bem definidas contendo glucosaminas protegidas por grupos acetilo e ftaloílos<sup>94</sup> (GAVE, etilvinilglucosamina, (Figura 2.7). A polimerização viva foi conseguida com um aducto de  $\text{CF}_3\text{COOH}$  e IBVE/ $\text{EtAlCl}_2$  na presença de 1,4-dioxano (como base) adicionado em tolueno a  $0^\circ\text{C}$ , produzindo polímeros com uma distribuição de pesos moleculares muito estreita ( $M_w/M_n \sim 1.1$ ). A fim de serem obtidos polímeros solúveis em água, os autores procederam à remoção dos grupos protectores da glucose, usando mono-hidrato de hidrazina. Esta desprotecção quantitativa conduziu aos polímeros correspondentes, com a particularidade de serem solúveis em água. O facto de possuírem resíduos de D-glucosamina pendent, confere-lhes características muito promissoras no campo de aplicação biotecnológica, farmacológica e médica.



**Figura 2.7.** Exemplos de estruturas de derivados de glucose e de glucosaminas protegidas.

Tomando por base o estado de arte neste domínio, optou-se por estudar a síntese de novos copolímeros de éter etílvínico e sacarose funcionalizada tendo em vista potenciais aplicações biológicas.

Optou-se por investir na polimerização catónica viva, admitindo a possibilidade de obter copolímeros em bloco lineares e anfifílicos. Admitiu-se que, estes polímeros poderiam ter a capacidade de se auto-organizarem, o que lhes conferiria propriedades físicas mecânicas e térmicas interessantes.

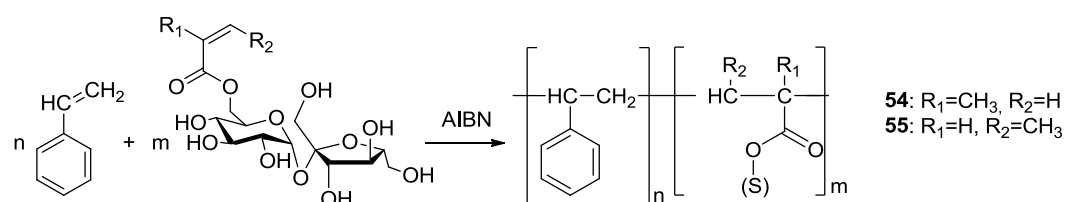
## 2.2. Discussão de Resultados

No nosso grupo de investigação foram estudadas duas vias de aproximação:

- Polimerização radicalar
- Polimerização catiónica

### 2.2.1. Polimerização radicalar

Os resultados obtidos em reacções de copolimerização de monómeros sacáridos vinílicos com estireno via radicais livres (Figura 2.8) foram muito animadores.



**Figura 2.8. Copolimerização de estireno e derivados de glúcido por radicais livres.**

Nesta primeira estratégia, foi estudada a possibilidade de incorporar monómeros sacáridos hidrofílicos em copolímeros polivinílicos usando a aproximação da polimerização por radicais livres. Este objectivo foi alcançado nas reacções de copolimerização dos monómeros **54** e **55** com estireno, na presença de AIBN (azo bis isobutílnitrilo) como iniciador de radicais livres e usando DMF como solvente, a 70°C e sob atmosfera inerte à pressão normal, seguida de precipitação em etanol frio (0-5°C)

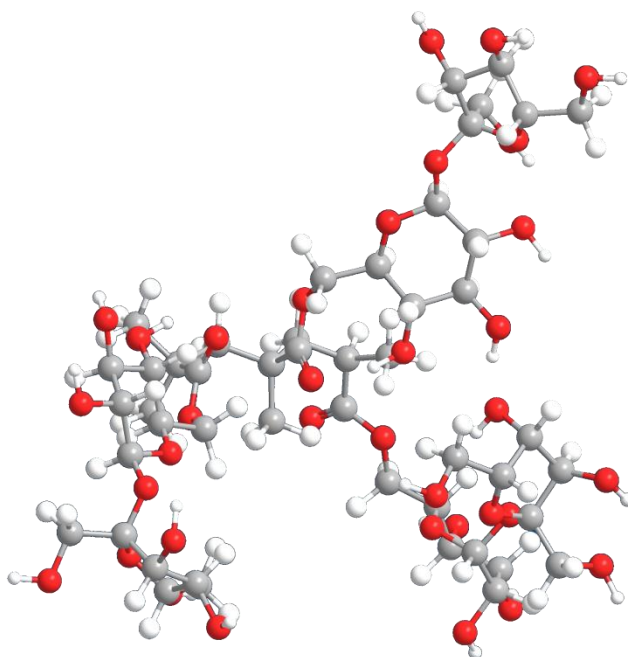
O sólido obtido foi analisado por GPC (Cromatografia de Permeação em Gel) tendo-se obtido cromatogramas monomodais, os quais sugerem a existência de copolímeros.

Foi feito um estudo do efeito de algumas variáveis sobre a conversão dos monómeros e a incorporação da unidade glúcido nos copolímeros finais, nomeadamente:

- estrutura do monómero
- tempo de reacção
- proporção usada dos co- monómeros

Foram obtidos vários copolímeros com diferente teor em monómero sacárido e com diferentes comprimentos de cadeia.

Uma visualização da estrutura mostrou que, apesar do impedimento das unidades sacáridas pendentes, é possível obter mono e co-polimerização dos monómeros usados. (Figura 2.9)



**Figura 2.9. Visualização 3D do trímero do monómero 6-*O*-metacrilóil-sacarose (54).**

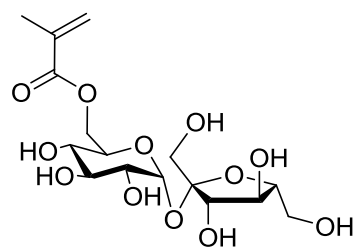
Foi feito um estudo sobre a copolimerização em função do tempo de reacção, num intervalo de 6 a 30h (Tabela 2.1 Tabela 2.2) e usando a mesma proporção molar inicial em todas as experiências ([unidade glúcido]/[estireno]=0.1).

Analisando os resultados obtidos para a reacção de copolimerização do monómero **54** com estireno (Tabela 2.1.1) podemos concluir que:

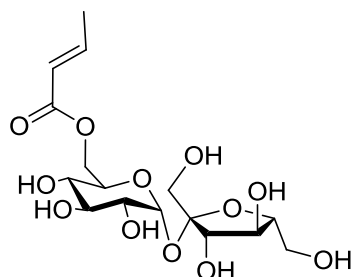
- Ao usar-se tempos de reacção mais longos foram obtidos valores de  $M_w$  mais altos, mas, em contrapartida, não se observou maior incorporação do monómero sacárido.
- A proporção de incorporação mais elevada do monómero sacárido foi obtida, partindo quer de **54**, quer de **55** (Figura 2.10), para tempos de reacção de 24 horas

Em geral, podemos admitir que, quando foram usados tempos de reacção mais longos (dentro dos nossos parâmetros), foi obtida uma maior conversão dos monómeros, mas o peso molecular médio dos polímeros obtidos e a respectiva incorporação da unidade glicosídica foram mais significativos para tempos reaccionais de 18-24h.

Tomando por base estes resultados, optámos por processar todas as reacções que se seguiram em períodos de 24h.



(54) 6-O-metacrilsacarose



(55) 6-O-crotonilsacarose

**Figura 2.10. Estrutura dos monómeros utilizados**

Tabela 2.1 Resultados obtidos nas reacções de copolimerização dos monómeros sacáridos vinílicos **54** e **55** com estireno via radicais livres.<sup>34</sup>

Nº	Tempo	Conversão <sup>c</sup>	M <sub>n</sub> <sup>d</sup>	M <sub>w</sub> <sup>d</sup>	M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub>	d <sup>e</sup>	D <sup>f</sup>
	[h]	(%)	[g/mol]	[g/mol]		[Å]	[cm <sup>2</sup> /s]

**Tabela 2.1.1.** Copolimerização radicalar de 6-*O*-metacrilóil sacarose (**54**) e estireno em função do tempo de reacção.

1.	0.1	0.0089	6	49.4	2400	3400	1.4	171	2.13×10 <sup>-8</sup>
2.	0.1	0.028	12	25.0	7300	11000	1.5	304	1.20×10 <sup>-8</sup>
3.	0.1	0.0093	18	28.4	5000	7000	1.4	247	1.47×10 <sup>-8</sup>
4.	0.1	0.014	24	19.3	25900	38800	1.5	586	6.21×10 <sup>-9</sup>
5.	0.1	0.0089	30	31.3	59500	95300	1.6	904	4.02×10 <sup>-9</sup>

**Tabela 2.1.2.** Copolimerização radicalar de 6-*O*-crotonilsacarose (**55**) e estireno em função do tempo de reacção.

6.	0.1	0	6	12.9	5800	8200	1.4	824	4.42×10 <sup>-9</sup>
7.	0.1	0.0036	12	13.7	8600	12500	1.4	530	6.86×10 <sup>-9</sup>
8.	0.1	0.017	18	12.0	7900	11700	1.5	814	4.47×10 <sup>-9</sup>
9.	0.1	0.048	24	24.1	10700	17000	1.6	528	6.89×10 <sup>-9</sup>
10.	0.1	0.0053	30	39.3	8500	13100	1.6	537	6.78×10 <sup>-9</sup>

[a] Proporção inicial dos monómeros. [b] Razão molar dos co-monómeros no polímero  
[c] Conversão global dos monómeros [d] Determinação por GPC [e] Diâmetro efectivo determinado por difusão de luz [f] Coeficiente de difusão determinado por difusão de luz.

A proporção de incorporação do monómero sacárido foi estudada em função da proporção inicial entre a unidade deste monómero *versus* estireno, entre os valores de 0,05 a 1 (Tabela 2.2).

As composições do copolímero foram determinadas por  $^1\text{H}$  RMN, comparando as áreas dos picos dos prótons aromáticos presentes na unidade de estireno com os 14 prótons da unidade sacárida.

**Tabela 2.2. Copolimerização radicalar de 6-*O*-crotonil sacarose (55) e estireno em função da concentração, em DMF, iniciador radicalar AIBN, a 70°C e sob atmosfera de argon.**

Nº			Tempo	Conversão <sup>c</sup>	M <sub>n</sub> <sup>d</sup>	M <sub>w</sub> <sup>d</sup>	M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub>	d <sup>e</sup>	D <sup>f</sup>
			[h]	(%)	[g/mol]	[g/mol]		[Å]	[cm <sup>2</sup> /s]
11.	0.2	0.0005	24	12.3	11200	16700	1.5	751	4.84×10 <sup>-9</sup>
12.	0.1	0.0014	24	24.9	9500	14300	1.5	678	5.37×10 <sup>-9</sup>
13.	0.05	0.0006	24	32.9	19700	42600	2.2	991	3.67×10 <sup>-9</sup>

[a] Rácio molar inicial de monómeros. [b] Rácio molar de co-monómeros no polímero, determinado por  $^1\text{H}$ -RMN. [c] Conversão global de monómeros. [d] Medição por GPC. [e] Diâmetro efectivo determinado por difusão de luz. [f] Coeficiente de difusão, determinado por difusão de luz.

Os polímeros acima mencionados foram submetidos a estudos de biodegradação e de toxicidade<sup>34</sup>. Verificou-se que estes polímeros são degradáveis por processos de degradação fúngica (Tabela 2.3 a Tabela 2.6) e por outro lado não apresentaram efeitos tóxicos. O crescimento fúngico ( $\geq 60\%$ ) indica uma boa degradabilidade da amostra nº 2 (poli(6-*O*-metacriloil sacarose-co-estireno) e da amostra nº 9 (poli(6-*O*-metacriloil sacarose-co-estireno) (Figuras 2.10 e 2.11).

**Tabela 2.3 Resultados dos testes de biodegradação.**

Polímero	Classificação do crescimento visual de <i>A.niger</i> na amostra do polímero após 90 dias.	Classificação
Poli(6- <i>O</i> -metacriloil sacarose-co-estireno) amostra <b>2</b> (Tabela 2.1.1)	≥ 60 %	elevada biodegradabilidade
Poli(6- <i>O</i> -crotonil sacarose-co-estireno) amostra <b>9</b> (Tabela 2.1.2)	≥ 60 %	elevada biodegradabilidade

**Tabela 2.4. Classificação do crescimento de acordo com ASTM G21 70:**

Crescimento / Colonização (%)	Classificação
Nada	-
<10	+
10-30	++
30-60	+++
60 <	++++



**Tabela 2.5. Classificação do crescimento visual de *A.Niger* na amostra do polímero com o monômero 54 (tabela 2.1): poli(6-O-metacriloilsacarose-co-estireno).**

Tempo (dias)	Classificação	Notas
0	-	Não visível a olho nu.
10	-	Não visível a olho nu.
20	+	Pouco visível a olho nu / detectado por microscópio
30	++	Visível a olho nu
40	+++	Visível a olho nu
50	++++	Visível a olho nu
60	++++	Visível a olho nu
90	++++	Visível a olho nu



**Figura 2.11. Fotografia após 90 dias de incubação da amostra n°2 na cultura fúngica.**

**Tabela 2.6. Velocidade de crescimento visual de *A. Niger* na amostra nº9 do polímero: poli (6-*O*-crotonil sacarose-co-estireno) (tabela 2.1.2)**

Tempo (dias)	Classificação	Notas
0	-	
10	-	
20	+	(Visível ao microscópio)
30	++	
40	+++	(Visível a olho nu)
50	++++	
60	++++	
90	++++	



**Figura 2.12. Fotografia após 90 dias de incubação da amostra nº9 (tabela 2.1.2) na cultura fúngica.**

### **2.2.2. Polimerização catiónica**

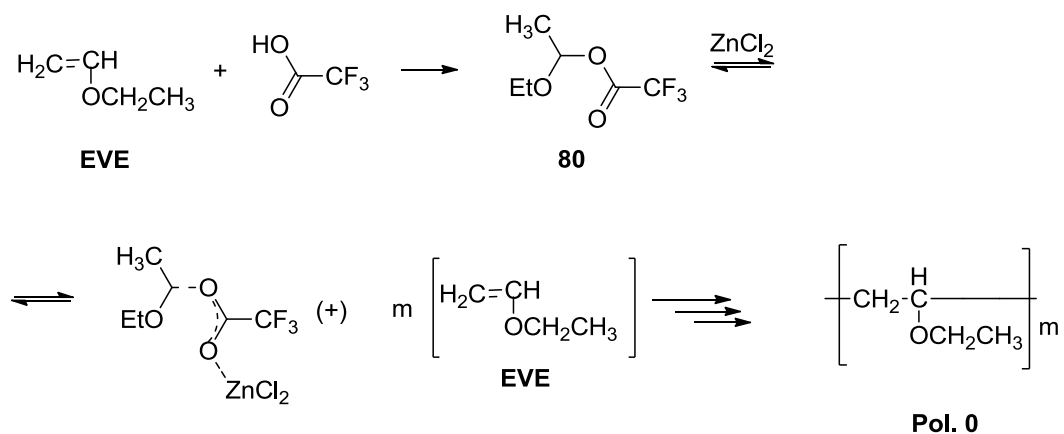
Perante os resultados animadores anteriormente descritos investiu-se em seguida na polimerização catiónica viva (*living cationic polymerization*). O método utilizado para a polimerização catiónica viva foi baseado no sistema desenvolvido por Kamigaito et al,<sup>88</sup>

que utiliza o sistema iniciador de ácido trifluoracético,  $\text{CF}_3\text{COOH}$  com o cloreto de zinco,  $\text{ZnCl}_2$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{ZnCl}_2$ ) para a polimerização do éter etilvinílico e de diferentes monómeros de glúcido.

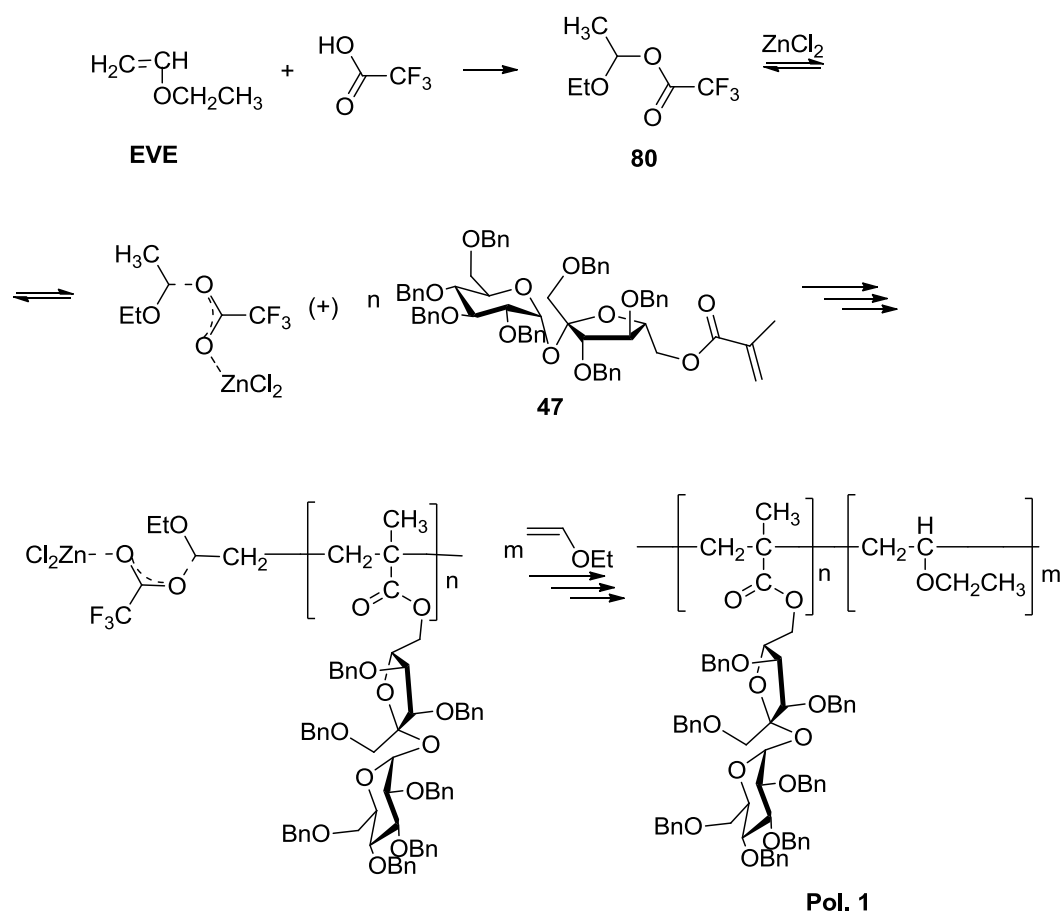
O ácido trifluoracético forma o aducto **80** do tipo éster com o EVE, mas, por si só, não consegue polimerizar o EVE<sup>89</sup>. A activação da ligação éster deverá ocorrer pelo  $\text{ZnCl}_2$ , o qual permite um contra-anião adequado ( $^-\text{OCOR}\dots\text{ZnCl}_2$ ) que permita a estabilização do carbocátion em crescimento, gerando polímeros vivos.

Este método foi utilizado para a polimerização de seis monómeros de sacarose. A abordagem para a obtenção de copolímeros com propriedades à medida, capazes de se auto-organizarem permitiu a obtenção de copolímeros, nos quais o segundo monómero foi o éter etilvinílico (EVE). Este foi escolhido pelo facto de estar em acordo com o sistema iniciador utilizado, uma vez que é activo para monómeros ricos em electrões, tais como os éteres vinílicos.

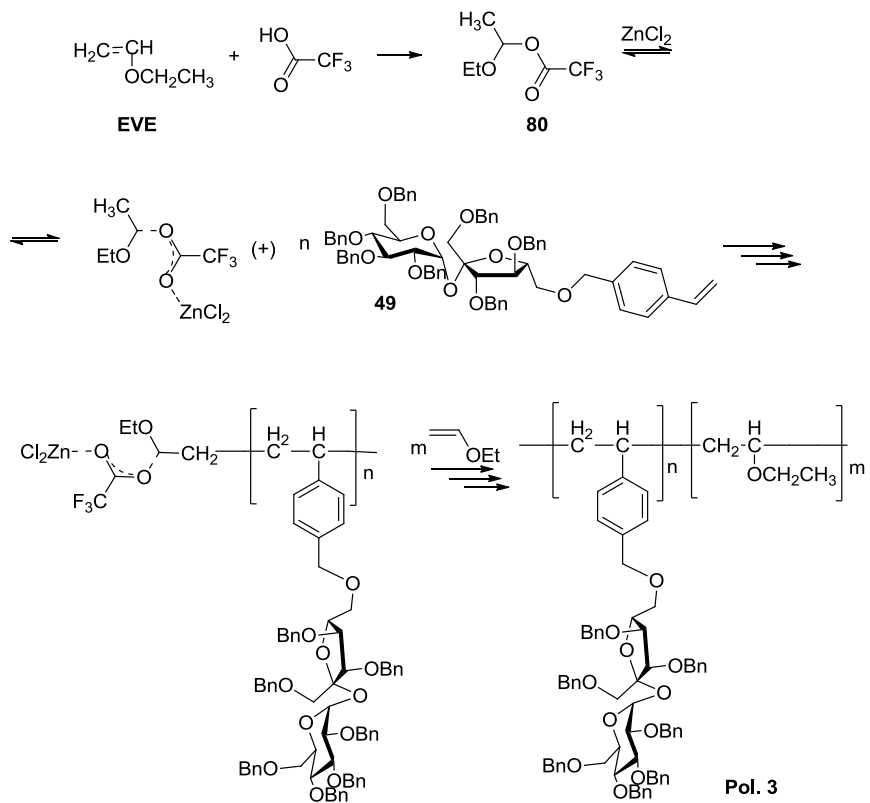
Os esquemas reaccionais e as possíveis estruturas dos copolímeros obtidos são exibidos nas Figura 2.14 a Figura 2.19 e os resultados experimentais estão sumarizados na Tabela 2.7. Os esquemas dos polímeros foram feitos considerando que a adição exibe um mecanismo de acordo com a regra de Markovnikov, de modo a que se forme o carbocátion mais estável.



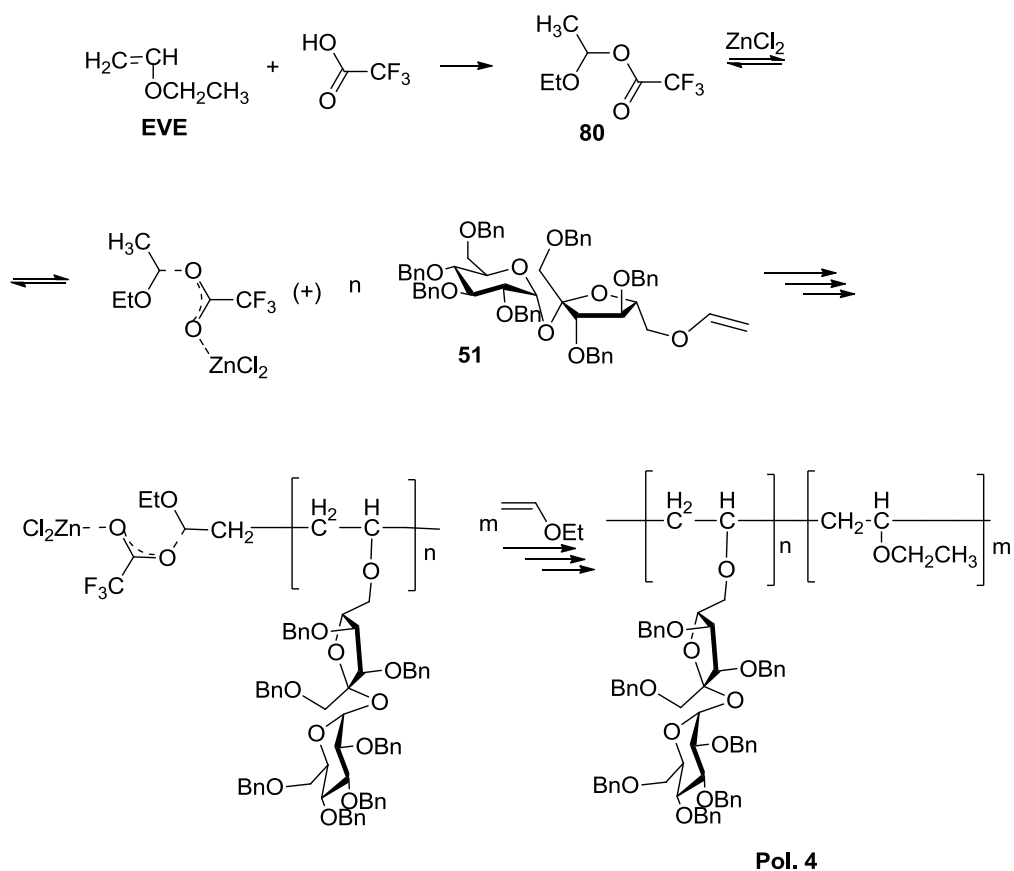
**Figura 2.13. Esquema reaccional de síntese de P0.**



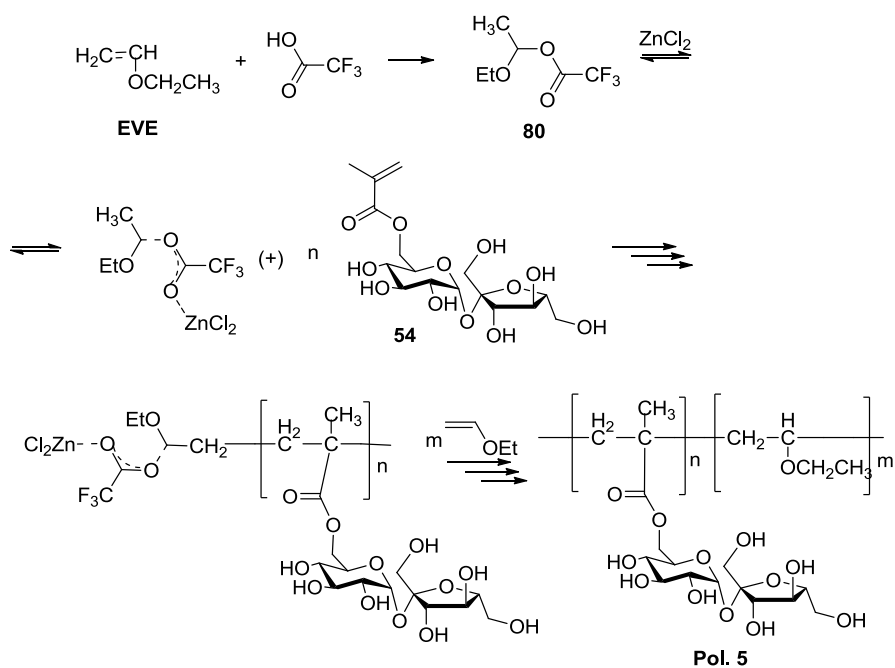
**Figura 2.14. Esquema reaccional de síntese de P1**



**Figura 2.16. Esquema reaccional de síntese de P3.**



**Figura 2.17. Esquema reaccional de síntese de P4.**



**Figura 2.18. Esquema reaccional de síntese de P5.**



103

Tabela 2.7. Resultados obtidos nas reacções de copolimerização dos monómeros sacáridos vinílicos com éter etilvinílico por polimerização catiónica viva.

Polim. No.	Monó- mero 1	Monó- mero 2	[sac] <sub>0</sub> / [EVE] <sub>0</sub> <sup>a</sup>	[sac] <sub>1</sub> / [EVE] <sub>1</sub> <sup>b</sup>	Tempo [h]	Conversão (%) <sup>c</sup>	Tg <sup>d</sup> [°C]
<b>0</b>	-	EVE	0	0	24	98	-40.6
<b>1</b>	<b>47</b>	EVE	0.1	0.074	24	91	-49.5
<b>2</b>	<b>48</b>	EVE	0.1	0.067	24	91	-40.4
<b>3</b>	<b>49</b>	EVE	0.1	0.17	24	96	21.7
<b>4</b>	<b>51</b>	EVE	0.1	0.093	24	80	-21.3
<b>5</b>	<b>54</b>	EVE	0.1	0	24	-----	-40.6
<b>6</b>	<b>55</b>	EVE	0.1	0	24	-----	-40.6

[a] Rácio molar inicial de monómeros. [b] Rácio molar de co-monómeros no polímero, determinado por <sup>1</sup>H-RMN. [c] Conversão global de monómeros. [d] Determinado por DSC.

As amostras foram enviadas para Polymer Sci. & Engg. Division, National Chemical Laboratory, Pune, Índia, para fazer ensaios de cromatografia de permeação em gel e de biodegradação.

A análise da tabela mostra que no caso dos monómeros **54** e **55** em que os derivados de sacarose não estão protegidos, não houve incorporação destes no polímero. Isto poderá dever-se à baixa solubilidade do derivado em tolueno.

Na tentativa de obter a polimerização exactamente com o mesmo sistema iniciador, e apesar de não haver qualquer referência à utilização deste sistema com o solvente DMF, as reacções de polimerização dos compostos desprotegidos foram repetidas mudando



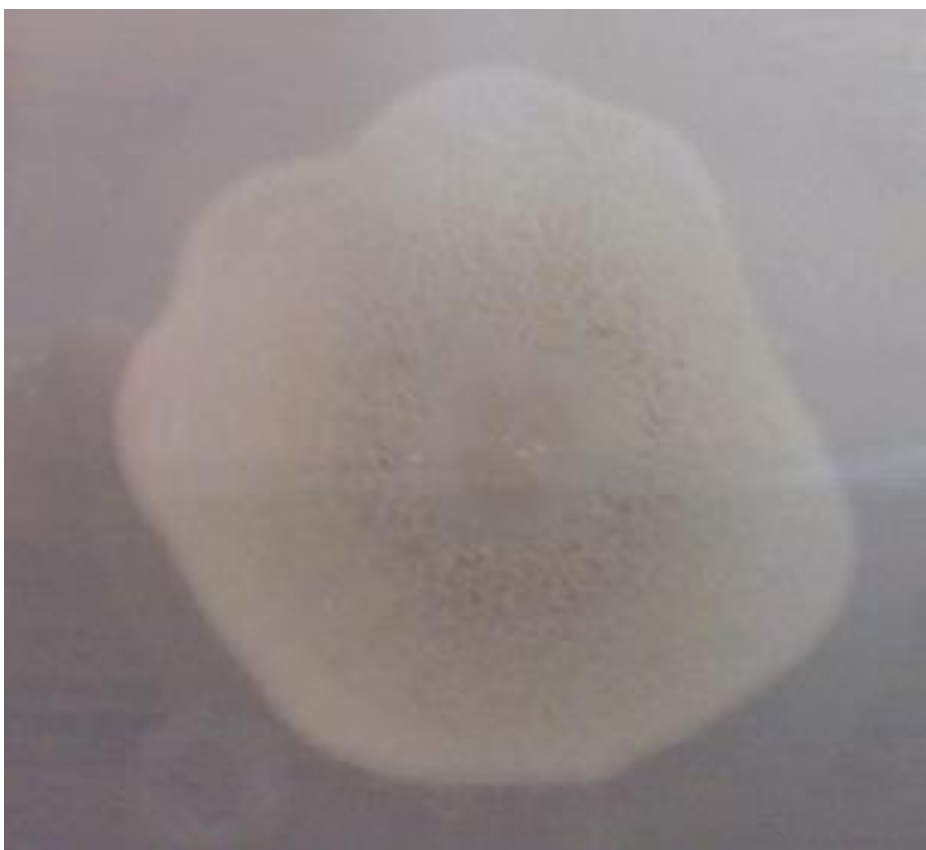
apenas o solvente, para que o monómero se solubilizasse. No entanto, os resultados não se alteraram, o que se pode compreender atendendo a que a DMF é um solvente com tendência a estabilizar aniões e não catiões. Numa próxima abordagem, espera-se estudar a co-polimerização destes monómeros com um sistema iniciador diferente,  $\text{SnCl}_4/\text{EtAlCl}_2$ .<sup>95</sup> Este sistema contorna o problema da baixa taxa e velocidade de polimerização da co-polimerização catiónica viva em monómeros com grupos muito polares.

### 2.2.1. Caracterização dos polímeros

De acordo com a metodologia ASTM G21 70, as taxas de crescimento são conforme a seguinte tabela

Tabela 2.8. .Velocidade de crescimento visual de *A. Niger* na amostra do polímero P1 (*Poli (1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil -6'-O-metacrilóilsacarose bloco-poli (etilviniléter)*)

Tempo (dias)	Classificação	Notas
0	-	
7	++	Visível a olho nu
14	++	
21	++	



**Figura 2.20. Crescimento fúngico de P1 ( $\geq 30\%$ ) aos 21 dias.**



**Figura 2.21. Crescimento fúngico de P1 ( $\geq 75\%$ ) após 40 dias.**

Tabela 2.9. Velocidade de crescimento visual de *A. Niger* na amostra do polímero P2 (*poli (1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil-6'-O-crotonilbenzilsacarose)-bloco-poli(etilviniléter)*)

Tempo (dias)	Classificação	Notas
0	-	
7	++	Visível a olho nu
14	+++	
21	+++	



**Figura 2.22.** Crescimento fúngico de P2 ( $\geq 40\%$ ) aos 21 dias.



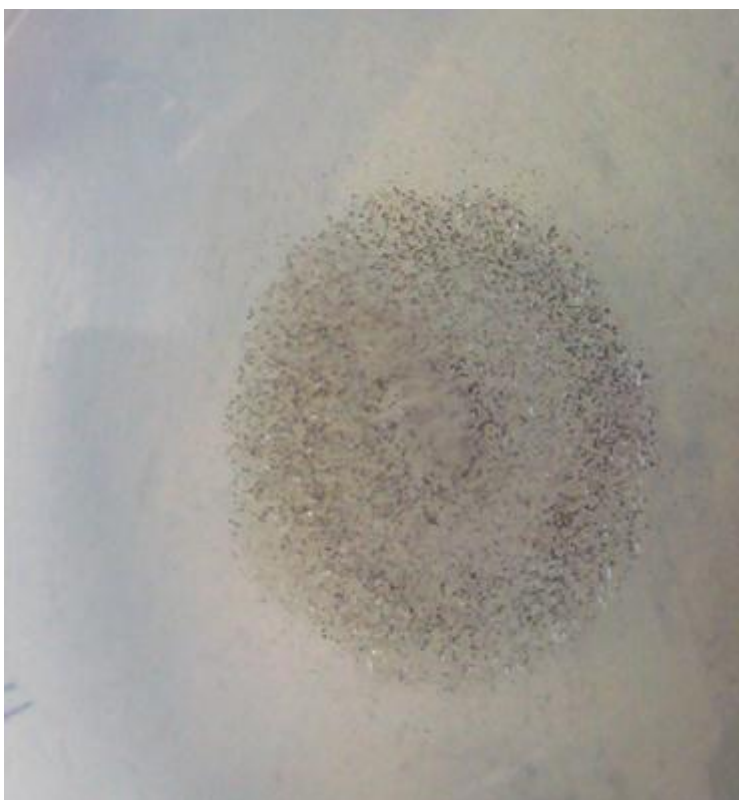
**Figura 2.23.** Crescimento fúngico máximo de P2 ( $\geq 75\%$ ) aos 40 dias.

Tabela 2.10.Velocidade de crescimento visual de A. Niger na amostra do polímero P3  
(*poli(1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil-6'-O-vinilbenzilsacarose)-bloco-polietilviniléter*)

Tempo (dias)	Classificação	Notas
0	-	
7	++++	Visível a olho nu
14	++++	
21	++++	



Figura 2.24. Crescimento fúngico de P3 ( $\geq 75\%$ ) aos 21 dias.



**Figura 2.25. Crescimento fúngico de P3 ( $\geq 75\%$ ) aos 40 dias.**

Tabela 2.11. Velocidade de crescimento visual de *A. Niger* na amostra do polímero P6 (*Poli (6-O-crotonilsacarose) -bloco-Poli (etilviniléter)*)

<b>Tempo (dias)</b>	<b>Classificação</b>	<b>Notas</b>
0	-	
7	++++	Visível a olho nu
14	++++	
21	++++	



**Figura 2.26. Crescimento fúngico de P6 ( $\geq 60\%$ ) aos 21 dias.**



**Figura 2.27. Crescimento fúngico máximo de P6 ( $\geq 75\%$ ) aos 40 dias.**

Apesar dos resultados de biodegradação terem sido obtidos para vários polímeros, os resultados da determinação do peso molecular e do índice de polidispersão não foram ainda obtidos para a maioria dos polímeros. Apenas para P3, foi possível obter estes dados, tendo-se obtido um  $M_w = 3538 \text{ g/mol}$  e um  $M_n = 3281 \text{ g/mol}$ , correspondente a um

índice de polidispersão  $M_w/M_n = 1,07$ . Este resultado está de acordo com o esperado para uma polimerização catiónica viva.<sup>84</sup>





### **2.3. Conclusão**

Os glicopolímeros têm merecido um especial interesse por parte de vários grupos de investigação, quer académicos, quer empresariais com particular incidência nos obteníveis por polimerização de sacáridos vinílicos, através de várias metodologias sintéticas.

Por segurança biológica, incluindo a biocompatibilidade, a biodegradação e a bioabsorção e a ausência de citotoxicidade importa proceder ao desenvolvimento de novos materiais, que sejam bons candidatos a estas propriedades.

O propósito principal deste projecto foi produzir novos polímeros com potenciais aplicações industriais. Estes polímeros são formados por materiais que os deverão tornar biocompatíveis e biodegradáveis.

Os resultados obtidos foram encorajadores, sendo imperativo continuar a investir na síntese de novos produtos poliméricos derivados da sacarose.

Com efeito, os polímeros analisados mostraram ser biodegradáveis e em alguns casos, confirmou-se que não são tóxicos.



## **2.4. Descrição Experimental**

### **2.4.1. Condições Gerais**

Todos os reagentes e solventes foram previamente purificados.

Todas as reacções foram realizadas em atmosfera de árgon.

### **Técnicas de Caracterização:**

#### **Espectroscopia RMN.**

Foram usadas as condições indicadas no capítulo 1.

#### **MALDI-TOF-MS**

As análises foram realizadas num aparelho da marca Applied Biosystems, modelo Voyager DE-PRO Biospectrometry Workstation.

#### **GPC**

Os pesos moleculares ( $M_w$  and  $M_n$ ) foram determinados por GPC, marca Termo Fischer UK, em clorofórmio (fase móvel, com um fluxo de 1 mL/min), com os seguintes acessórios: uma bomba e duas colunas “Ultra Styragel” (porosidades de 50-105 Å). A detecção foi feita com a ajuda de detectores UV-100 e RI-150. Os pesos  $M_w$ ,  $M_n$  e a polidispersidade ( $M_w/M_n$ ) foram determinados através de uma curva de calibração construída a partir de materiais padrão de poliestireno monodisperso comercializados por PSS na Alemanha.

#### **“Light-scattering”**

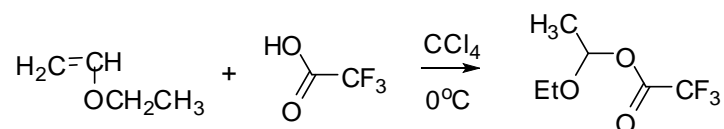
As constantes em solução, nomeadamente o diâmetro efectivo [Å] e o coeficiente de difusão [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ], foram determinados usando um aparelho de “light-scattering” dinâmico com ângulo operacional de 90° (Brookhaven, modelo BI-90), a partir de soluções do polímero em tolueno suspensas em etanol, a 20°C. Todos os solventes usados para diluição foram filtrados através de um filtro de membrana 0,2 micron. Foram usados em cada medição 2500 ciclos experimentais.

## **DSC**

As temperaturas de transição vítrea foram medidas num aparelho SETARAM no 2º ciclo de aquecimento com criogenia de  $-130^{\circ}\text{C}$  a  $+100^{\circ}\text{C}$ , a uma velocidade de  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ .

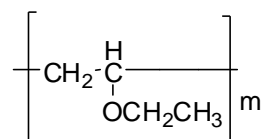
## 2.4.2. Descrição Experimental

### Experiência 1. Preparação do aducto auxiliar (80) para a polimerização viva catiónica



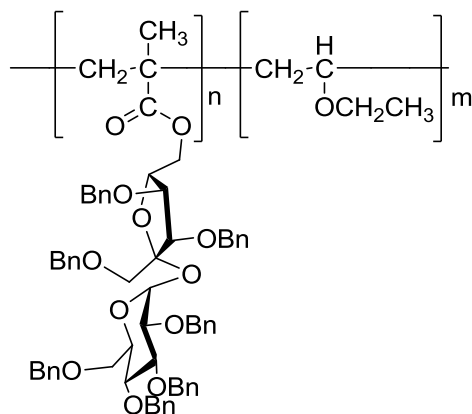
A uma solução de 5.0 mmol (0.38mL) de ácido trifluoroacético em 1mL de tetracloreto de carbono ( $\text{CCl}_4$ ) a  $0^\circ\text{C}$  e sob atmosfera de árgon, adicionou-se, gota a gota, 1.0 eq. de éter etilvinílico (5.0 mmol.; 0.48 mL). A reacção foi mantida em gelo, durante 10 minutos. A transformação é quantitativa, pelo que este aducto pode ser utilizado directamente na reacção de polimerização.

### Experiência 2. Preparação do polímero de éter etilvinílico, P0 (*Poli (etilviniléter)*)



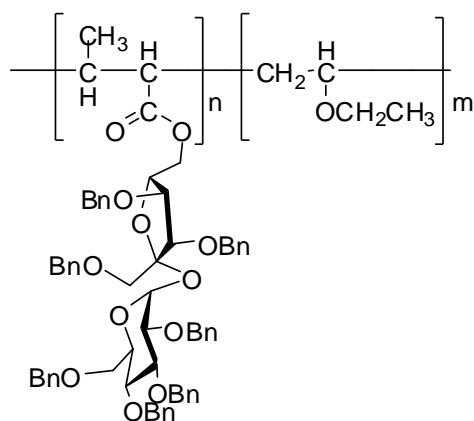
A uma solução de 17.6 mmol (0.95 mL) de éter etilvinílico em 1 mL de tolueno, a  $0^\circ\text{C}$  e sob atmosfera de árgon, adicionou-se 0.2 mL de uma solução de  $\text{ZnCl}_2$  em éter etílico (0.998 mmol em 1mL de éter etílico) e 0.05mL do aducto (80) previamente sintetizado. Deixou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, sob árgon e com agitação, durante a noite. A polimerização foi terminada pela adição de 2mL de metanol arrefecido e 2 gotas de solução de amoníaco a 25%. A mistura foi então dissolvida em éter etílico, lavada com uma solução de HCl 0.1N e com água destilada. Secou-se a fase orgânica com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se e evaporou-se. Obteve-se 1.23g de polímero na forma de gel (98%).

**Experiência 3. Preparação do copolímero de éter etilvinílico e 1',2,3,3',4,4',6-hepta-*O*-benzil -6'-*O*-metacrilóilsacarose (47), P1** (*Poli (1',2,3,3',4,4',6-hepta-*O*-benzil -6'-*O*-metacrilóilsacarose bloco-poli (etilviniléter))*)



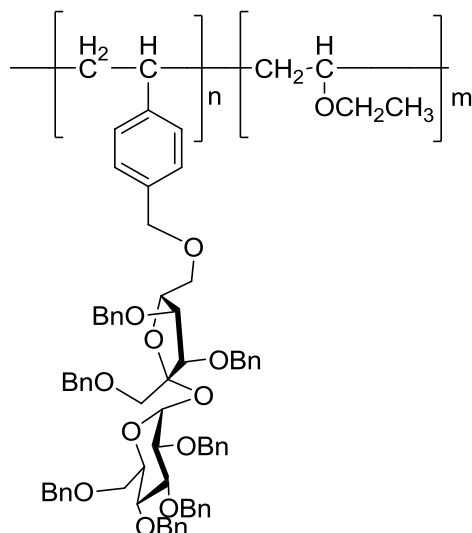
A uma solução de 0.238 mmol de 1',2,3,3',4,4',6-hepta-*O*-benzil -6'-*O*-metacrilóilsacarose (**47**) (0.247 g) dissolvidos em 1 mL de tolueno, a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionou-se 0.2 mL de uma solução de ZnCl<sub>2</sub> em éter etílico (0.998 mmol em 1mL de éter etílico) e 0.05mL do aducto (**80**) previamente sintetizado. A reacção foi mantida em gelo e com agitação, durante 1h, após o que se adicionou 10eq. (0.23ml, 2.38mmol) de éter etilvinílico dissolvidos em 1mL de tolueno. A reacção foi deixada à temperatura ambiente durante a noite. A polimerização foi terminada pela adição de 2mL de metanol arrefecido e 2 gotas de solução de amoníaco a 25%. A mistura foi então dissolvida em éter etílico, lavada com uma solução de HCl 0.1N e com água destilada. Secou-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se. Obteve-se um polímero na forma de gel, 0.393g (91%).

**Experiência 4. Preparação do copolímero de éter etilvinílico e 1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil -6'-O-crotonil-sacarose (48), P2** (*poli (1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil-6'-O-crotonilbenzilsacarose)-bloco-poli(etilviniléter)*)



A uma solução de 0.250 mmol de 1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil -6'-O-crotonilsacarose (**48**) (0.260 g) dissolvidos em 1 mL de tolueno, a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionou-se 0.2 mL de uma solução de ZnCl<sub>2</sub> em éter etílico (0.998 mmol em 1mL de éter etílico) e 0.05mL do aducto (**80**) previamente sintetizado. A reacção foi mantida em gelo e com agitação, durante 1h, após o que se adicionou 10 eq. (0.24mL, 2.50 mmol) de éter etilvinílico dissolvidos em 1mL de tolueno. A reacção foi deixada à temperatura ambiente durante a noite. A polimerização foi terminada pela adição de 2mL de metanol arrefecido e 2 gotas de solução de amoníaco a 25%. A mistura foi então dissolvida em éter etílico, lavada com uma solução de HCl 0.1N e com água destilada. Secou-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se. Obteve-se 0.398g de polímero em forma de gel (91%).

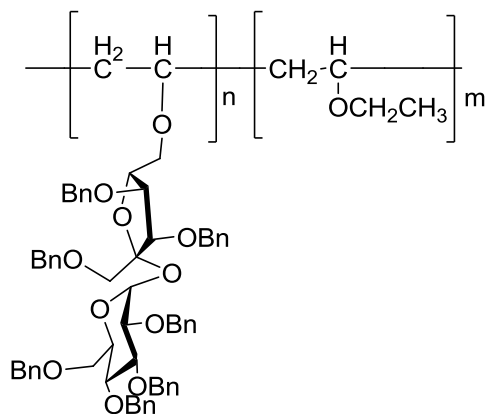
**Experiência 5. Preparação do copolímero de éter etilvinílico e 1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil-6'-O-vinilbenzil sacarose (49), P3** (*poli(1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil-6'-O-vinilbenzilsacarose)-bloco-polietilviniléter*)



A uma solução de 0.220 mmol de 1',2,3,3',4,4',6-hepta-O-benzil-6'-O-vinilbenzil sacarose (**49**) (0.225 g) dissolvidos em 1 mL de tolueno, a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionou-se 0.2 mL de uma solução de ZnCl<sub>2</sub> em éter etílico (0.998 mmol em 1mL de éter etílico) e 0.05mL do aducto (**80**) previamente sintetizado. A reacção foi mantida em gelo e com agitação, durante 1h, após o que se adicionou 10 eq. (0.21 mL, 2.20 mmol) de éter etilvinílico dissolvidos em 1mL de tolueno. A reacção foi deixada à temperatura ambiente durante a noite. A polimerização foi terminada pela adição de 2mL de metanol arrefecido e 2 gotas de solução de amoníaco a 25%. A mistura foi então dissolvida em éter etílico, lavada com uma solução de HCl 0.1N e com água destilada. Secou-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se. Obteve-se 0.377g (75%) de polímero na forma de gel.

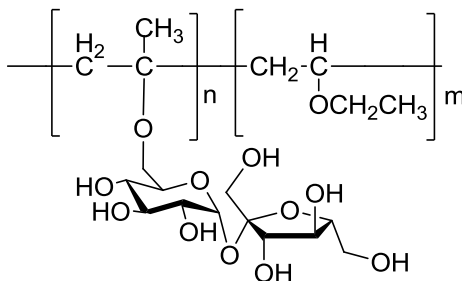


**Experiência 6. Preparação do copolímero de éter etilvinílico e 1',2,3,3',4,4',6-hepta-*O*-benzil-6'-*O*-vinil sacarose (51), P4 (Poli (1',2,3,3',4,4',6-hepta-*O*-benzil-6'-*O*-vinilbenzilsacarose)-bloco-Poli(etilviniléter))**



A uma solução de 0.160 mmol de 1',2,3,3',4,4',6-hepta-*O*-benzil-6'-*O*-vinilsacarose (**51**) (0.164 g) dissolvidos em 1 mL de tolueno, a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionou-se 0.2 mL de uma solução de ZnCl<sub>2</sub> em éter etílico (0.998 mmol em 1mL de éter etílico) e 0.05mL do aducto (**80**) previamente sintetizado. A reacção foi mantida em gelo e com agitação, durante 1h, após o que se adicionou 10 eq. (0.16 mL, 1.60 mmol) de éter etilvinílico dissolvidos em 1mL de tolueno. A reacção foi deixada à temperatura ambiente durante a noite. A polimerização foi terminada pela adição de 2mL de metanol arrefecido e 2 gotas de solução de amoníaco a 25%. A mistura foi então dissolvida em éter etílico, lavada com uma solução de HCl 0.1N e com água destilada. Secou-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se.

**Experiência 7. Preparação do copolímero de éter etilvinílico e 6-O-metacrilolsacarose (54), P5 (Poli (6-O-metacrilolsacarose) -bloco-Poli (etilviniléter))**

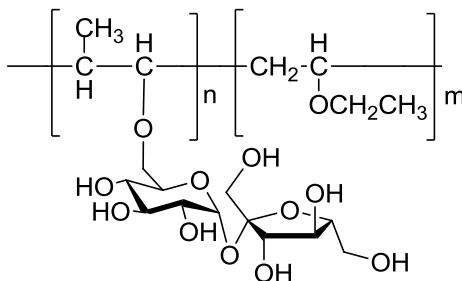


A uma solução de 0.590 mmol de 6-O-metacrilolsacarose (**54**) (0.240 g) dissolvidos 1 mL de tolueno, a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionou-se 0.2 mL de uma solução de ZnCl<sub>2</sub> em éter etílico (0.998 mmol em 1mL de éter etílico) e 0.05mL do aducto (**80**) previamente sintetizado. A reacção foi mantida em gelo e com agitação, durante 1h, após o que se adicionou 10 eq. (0.56 mL, 5.90 mmol) de éter etilvinílico dissolvidos em 1mL de tolueno. A reacção foi deixada à temperatura ambiente durante a noite. A polimerização foi terminada pela adição de 2mL de metanol arrefecido e 2 gotas de solução de amoníaco a 25%. A mistura foi então dissolvida em éter etílico, lavada com uma solução de HCl 0.1N e com água destilada. Secou-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se.

**Experiência 7.a. Preparação do copolímero de éter etilvinílico e 6-O-metacrilolsacarose (54), P5 (Poli (6-O-metacrilolsacarose)-bloco-Poli(etilviniléter))**

A uma solução de 0.400 mmol de 6-O-metacrilolsacarose (**54**) (0.163 g) dissolvidos 1 mL de DMF a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionou-se 0.2 mL de uma solução de ZnCl<sub>2</sub> em éter etílico (0.998 mmol em 1mL de éter etílico) e 0.05mL do aducto (**80**) previamente sintetizado. A reacção foi mantida em gelo e com agitação, durante 1h, após o que se adicionou 10 eq. (0.38 mL, 4.0 mmol) de éter etilvinílico dissolvidos em 1mL de DMF. A reacção foi deixada à temperatura ambiente durante a noite. A polimerização foi terminada pela adição de 2mL de metanol arrefecido e 2 gotas de solução de amoníaco a 25%. A mistura foi então dissolvida em éter etílico, lavada com uma solução de HCl 0.1N e com água destilada. Secou-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se.

**Experiência 8. Preparação do copolímero de éter etilvinílico e 6-*O*-crotonilsacarose (55), P6 (Poli (6-*O*-crotonilsacarose) -bloco-Poli (etilviniléter))**



A uma solução de 0.480 mmol de 6-*O*-crotonilsacarose (**55**) (0.200 g) dissolvidos 1 mL de tolueno, a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionou-se 0.2 mL de uma solução de ZnCl<sub>2</sub> em éter etílico (0.998 mmol em 1mL de éter etílico) e 0.05mL do aducto (**80**) previamente sintetizado. A reacção foi mantida em gelo e com agitação, durante 1h, após o que se adicionou 10 eq. (0.46 mL, 4.83 mmol) de éter etilvinílico dissolvidos em 1mL de tolueno. A reacção foi deixada à temperatura ambiente durante a noite. A polimerização foi terminada pela adição de 2mL de metanol arrefecido e 2 gotas de solução de amoníaco a 25%. A mistura foi então dissolvida em éter etílico, lavada com uma solução de HCl 0.1N e com água destilada. Secou-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se.

**Experiência 8.a Preparação do copolímero de éter etilvinílico e 6-*O*-crotonilsacarose (55), P6 (Poli (6-*O*-crotonilsacarose) -bloco-Poli (etilviniléter))**

A uma solução de 0.420 mmol de 6-*O*-crotonilsacarose (**55**) (0.172 g) dissolvidos 1 mL de DMF, a 0°C e sob atmosfera de árgon, adicionou-se 0.2 mL de uma solução de ZnCl<sub>2</sub> em éter etílico (0.998 mmol em 1mL de éter etílico) e 0.05mL do aducto (**80**) previamente sintetizado. A reacção foi mantida em gelo e com agitação, durante 1h, após o que se adicionou 10 eq. (0.40 mL, 4.20 mmol) de éter etilvinílico dissolvidos em 1mL de DMF. A reacção foi deixada à temperatura ambiente durante a noite. A polimerização foi terminada pela adição de 2mL de metanol arrefecido e 2 gotas de solução de amoníaco a 25%. A mistura foi então dissolvida em éter etílico, lavada com uma solução de HCl 0.1N e com água destilada. Secou-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se.



## Bibliografia

1. Jarosz, S. M., M., Regio- and stereoselective Transformations of Sucrose at the Terminal positions. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 769- 780.
2. Queneau, Y. F., J. ; Trombotto, S., The chemistry of unprotected sucrose: the selectivity issue. *C. R. Chimie* **2004**, 177- 188.
3. Davis, B. G. F., A. J, *Carbohydrate Chemistry*. University Press: Oxford, **2002**.
4. Mitsunobu, O., The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products. *Synthesis* **1981**, 1, 1-28.
5. [www.milestonesrl.com](http://www.milestonesrl.com).
6. Chortyk, O. T.; Pomonis, J. G.; Johnson, A. W., *J. Agric. Food. Chem.* **1996**, 44.
7. Khan, R., Chemistry and New Uses of Sucrose:How Important? *Pure & Appl. Chem.* **1984**, 56, 883-884.
8. Lichtentahler, F. W. M., S., Perspectives in the use of low molecular weight carbohydrates as organic raw materials. *Pure & Appl. Chem* **1997**, 69, 1853-1866.
9. Parker, W. J; Khan, R. A.; Mufti, K. S., Brit. Pat. 1,399,053 (1973); Chem. Abstr. 1975, 82, 100 608r. 1975, **1973**.
10. Haworth, W. N.; Gregory, H.; Wiggins, L. F., Some derivatives of simple carbohydrates containing unsaturated substituents. *J. Chem. Soc.* **1946**, 11, 488-491.
11. Wulff, G.; Venhoff, T., The synthesis of polymerizable vinyl sugars. *Macromol. Chem. Phys.* **1996**, 197, 259-274.
12. Chen, J.; Park, K., Synthesis of fast-swelling, superporous sucrose hydrogels. *Carbohydr. Polymers* **2000**, 41, 259–268.
13. Fanton, E.; Fayet, C.; Gelas, J.; Deffieux, A.; Fontanille, M.; Jhurry, D., Synthesis of 4-O- and 6-O-monoacryloyl derivatives of sucrose by selective hydrolysis of 4,6-O-(1-ethoxy-2-propenylidene)sucrose. Polymerization and copolymerization with styrene. *Carbohydr. Res.* **1993**, 240, 143–152.
14. Lichtenthaler, F. W., *Carbohydrates as Organic Raw Materials*. VCH, Weinheim: **1991**.
15. Henglein, F. A.; G. Abelsnes; H. Heneka; Kl. Lienhard; Pr. Nakhre; Scheinost, K., Organosilylderivate von Dicarbonsäuren, Oxycarbonsäuren und Zuckern. *Makromolekulare Chemie p. 1,21, 22* **1957**, 24, 1-24.
16. Karl, H.; Lee, C. K.; Khan, R., Synthesis and reactions of tert-butylidiphenylsilyl ethers of sucrose. *Carbohydr. Res.* **1982**, 101, 31-38.
17. Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Siñeriz, F.; Thomassigny, C., Fast Galloylation of a Sugar Moiety: Preparation of Three Monogalloylsucroses as References for Antioxidant Activity. A Method for the Selective Deprotection of tert-Butyldiphenylsilyl Ethers. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6511-6516.

18. Lichtenthaler, F. W. P., S., Carbohydrates as green raw materials for the chemical industry. *C. R. Chimie* **2004**, *7*, 65-90.
19. Andrade, M. M.; Barros, M. T., Facile conversion of O-silyl protected sugars into their corresponding formates using POCl<sub>3</sub>.DMF complex. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9235–9243.
20. Lichtenthaler, F. W.; Immel, S.; Kreis, U., Old roots—new branches: Evolution of the structural representation of sucrose. In *Carbohydrates as Organic Raw Materials*, Ed., F. W. L., Ed. VCH, Weinheim: **1991**; Vol. 1, pp 1-32.
21. Lichtenthaler, F. W. I., S.; Pokinskyj , P. , Selective 2-O-Benzoylation of Sucrose: A Facile entry to its 2-Deoxy and 2-Keto Derivatives and Sucrosamine. *Liebigs Ann. Chem. Matter.* **1995**, 1939-2047.
22. Christofides, J. C.; Davies, D. B., Co-operative and Competitive Hydrogen Bonding in Sucrose determined by SIMPLE <sup>1</sup>H N.M.R. Spectroscopy. *J. Chem. Soc. Commun.* **1985**, 1533- 1534.
23. Hervé du Penhoat, C. I., A.; Roques, N.; Michon, V.; Mentech, J. D., G. and Perez, S., Conformational Behavior of Sucrose and Its Deoxy Analogue in Water as Determined by NMR and Molecular Modeling. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3720-3727.
24. Lichtentahler, F. W. I., S., The molecular conformation of Sucrose in water: a molecular dynamics approach. *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1925-1937.
25. Engelsen, S. B.; Hervé du Penhoat, C.; Pérez, S., Molecular relaxation of sucrose in aqueous solution: How a nanosecond molecular dynamics helps to reconcile NMR data. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 13334-13351.
26. Tyrrel, P. M.; Prestegard, J. H., Structural studies of carbohydrates by deuterium NMR: Sucrose. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3990-3995.
27. Queneau, Y.; Jarosz, S.; Lewandowski, B.; Fitremann, J., Sucrose Chemistry and applications of sucrochemicals *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* **2008**, *61*, 218-292.
28. de la Hoz; A.; Dias-Ortis, A. M., A.; Ianga, F. , Cycloadditions under microwave irradiation conditions: methods and applications. *European Journal of Organic Chemistry* **2000**, 3659-3673.
29. Lindström, P. T., J.; Wathey, B.; Westman, J., Microwave assisted Organic Synthesis- a review. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225-9283.
30. Wiesbrock, F. H., R.; Schubert, U.S., Microwave assisted Polymer synthesis: State-of-the-Art and Future Perspective. *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 1739-1764.
31. Barros, M. T.; Sineriz, F., Synthesis of optically active monomers and copolymers derived from protected 6'-O-acryloyl sucroses. *Synthesis* **2002**, 1407-1411.
32. Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Rodrigues, P.; Thomassigny, C., Improved anomeric selectivity for the aroylation of sugars. *Carbohydrate Research* **2004**, *339*, 1373-1376.
33. Barros, M. T.; Petrova, K.; Ramos, A. M., Regioselective Copolymerization of Acryl Sucrose Monomers. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7772- 7775.

34. Barros, M. T.; Petrova, K.; Singh, R. P., Synthesis and biodegradation studies of new copolymers based on sucrose derivatives and styrene. *European Polymer Journal*. **2010**, *46*, 1151–1157.
35. Crucho, C. C.; Petrova, K. T.; Pinto, R. C.; Barros, M. T., Novel Unsaturated Sucrose Ethers and their Application as Monomers. *Molecules* **2008**, *13*, 762- 770.
36. Barros, M. T.; Petrova, K. T.; Correia-da-Silva, P.; Potewar, T. M., Library of Mild and Economic Protocols for the Selective Derivatization of Sucrose under Microwave Irradiation. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1897-1906.
37. Varma, A. J.; Kennedy, J. F.; Galgali, P., Synthetic polymers functionalized by carbohydrates: a review. *Carbohydrate Polymers* **2004**, *56*, 429- 445.
38. Andrade, M. M.; Barros, M. T.; Rodrigues, P., Selective Synthesis Under Microwave Irradiation of Carbohydrate Derivatives Containing Unsaturated Systems. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3655-3668.
39. Hough, L.; Sinchareonkul, L. V.; Richardson, A. C.; Akhtar, F.; Drew, M. G. B., Bridged Derivatives of Sucrose:the synthesis of 6,6'-dithiosucrose, 6,6'-epidithiosucrose and 6,6'-epithiosucrose. *Carbohydr. Res.* **1988**, *174*, 145-160.
40. Raadt, A. d.; Stutz, A. E., A simple convergent synthesis of the mannosidase inhibitor 1-deoxymannonojirimycin for sucrose. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 189-192.
41. Lemieux, R. U.; Barrette, J. P., A Chromatographic Analysis of the Product from the Tritosylation of Sucrose: Crystalline 6,6'-Di-O-Tosylsucrose. *Can. J. Chem.* **1960**, *38*, 656-662.
42. Mach, M.; Jarosz, S.; Listkowski, A., Crown Ether Analogs From Sucrose. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 485-493
43. Barros, M. T.; Petrova, K. T.; Singh, R. P., Synthesis and biodegradation studies of new copolymers based on sucrose derivatives and styrene. . *Eur Polym J* **2010**, *46*, 1151-1157.
44. Bottle, S.; Jenkins, I. D., Improved synthesis of "Cord factor" analogues. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 385-385.
45. Beraud, P.; Bourhim, A.; Czernecki, S.; Krausz, P., Modification selective de mono- et de di-saccharides non proteges par l'intermediaire de liaisons ester et ether. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 325-326.
46. Molinier, V. F., J.; Bouchu, A. and Queneau, Y., Sucrose esterification under Mitsunobu conditions: evidence for the formation of 6-O-acyl-30,60-anhydrosucrose besides mono and diesters of fatty acids. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1753–1762.
47. Abouhilale, S.; Greiner, J.; Riess, J. G., One-step preparation of 6-perfluoroalkylalkanoates of trehalose and sucrose for biomedical uses. . *Carbohydr. Res.* **1991**, *212*, 55-64.
48. Amariutei, L.; Descotes, G.; Kugel, C.; Maitre, J. P.; Mentech, J., Sucrochimie IV.1 Synthèse régiosélective de dérivés aminés du saccharose via la réaction de Mitsunobu. *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 21-31.

49. Gu, Y. A., A.; Pouilloux, Y.; Jerome, F.; Barrault, J., Heterogeneously catalyzed etherification of glycerol: new pathways for transformation of glycerol to more valuable chemicals. *Green Chem.* **2008**, *10*, 164-167.
50. Chong, Y. G.; Chu, C. K., A Divergent Synthesis of D- and L-Carbocyclic 4'-Fluoro-2',3'-dideoxynucleosides as Potential Antiviral Agents. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4853-4875.
51. Brain, C. T.; Nelson, A.; Tanikkul, N.; Thomas, E. J., An Approach to the Total Synthesis of Lankacidins: Synthesis of the Requisite Building Blocks. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1247-1250.
52. Bottle, S.; Jenkins, I. D., Improved Synthesis of "Cord Factor" analogues. *J. Chem. Soc. Chem. Commn.* **1984**, 385.
53. Appel, R., Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, A versatile Reagent for Chlorination, dehydration and P-N linkage. *Angew. chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801-811.
54. Lees, W. J.; Whitesides, G. M., Interpretation of the Reduced Potential of 6,6'-dithiosucrose Cyclic Disulfide by comparison of the Conformations of 6,6'-Dithiosucrose Cyclic disulfide, 6,6'-dithiosucrose and Sucrose in Aqueous Solutions. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1860-1869.
55. Grochowski, E. H., B. D.; Kupper, R. J.; Michejda, C. J., Mechanism of the triphenylphosphine and diethyl azodicarboxylate induced dehydration reactions (Mitsunobu reaction). The central role of pentavalent phosphorus intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6876-6877.
56. Itzstein, M. V.; Jenkins, I. D., The mechanism of the Mitsunobu reaction. II. Dialkoxytriphenylphosphoranes. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 557 - 563.
57. Heijden, A.; Wel, H.; Peer, H. G., Structure-activity relationships in Sweeteners. II. Sacharins, acesulfames, chlorosugars, tryptophans and ureas. *Chem. Senses* **1985**, *10*, 73-88.
58. Ford, W. C. L.; Waites, G. M. H., A reversible contraceptive action of sme 6-chloro-6-deoxy sugars in the male rat. *J. Reprod. Fert.* **1978**, *52*, 511-518.
59. Raadt, A. D.; Stutz, A. E., A simple convergent synthesis of the mannosidase inhibitor 1-deoxymannonojirimycin for sucrose *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 189-192.
60. Khan, R.; Bhardwaj, C. L.; Mufti, K. S.; Jenner, M. R., Synthesis of 6,6'-dideoxy-6,6'-dihalosucroses and conversion of 6,6'-dichloro-6,6'-dideoxysucrose hexa acetate into 6,6'-diamino-6,6'-dideoxysucrose. *Carbohydr. Res.* **1980**, *78*, 185-189.
61. Kashem, A.; Anisuzzaman, M.; Whistler, R. L., Selective replacement of primary hydroxyl groups in carbohydrates: preparation of some carbohydrate derivatives containing halomethyl groups. *Carbohydr. Res.* **1978**, *61*, 511-518.
62. Lemieux, R. U.; Barrette, J. P., A Chromatographic analysis of the Product from the Tritosylation of Sucrose: Crystalline 6,6'-Di-O-Tosylsucrose. *Can. J. Chem.* **1960**, *38*, 656-662.
63. Jezo, I., *Chem. Zvesti* **1971**, *25*, 364-368.
64. Mach, M.; Jarosz, S.; Listkowski, A., Crown ether analogs from sucrose. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2001**, *20*, 485-494.



65. Andrade, M. M.; Barros, M. T.; Rodrigues, P., Selective Synthesis Under Microwave Irradiation of Carbohydrate Derivatives Containing Unsaturated Systems. *Eur. J. Org. Chem.* 2007 **2007**, 3655-3668.
66. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R., *Purification of Laboratory Chemicals*. 2nd ed.; Pergamon Press: New York, **1980**.
67. Gawel, A.; Jarosz, S., Synthesis of Phosphorylated Derivatives of Sucrose: 6,6'-di-Phosphonate, 6- and 6'-Phosphonates, and 6,6'-di-Phosphine. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **2010**, 29, 332-347.
68. Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Sineriz, F.; Thomassigny, C., Fast galloylation of a sugar moiety: preparation of three monogalloylsucroses as references for antioxidant activity. A method for the selective deprotection of tert-butyldiphenylsilyl ethers. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6511-6516.
69. Hough, L.; Mufti, K. S., Sucrochemistry. Part II. 6,6'-di-O-tritylsucrose. *Carbohydr. Res.* **1972**, 21, 144-147.
70. Hough, L.; Sinchareonkul, L. V.; Richardson, A. C.; Akhtar, F.; Drew, M. G. B., Bridged derivatives of sucrose: the synthesis of 6,6'-dithiosucrose, 6,6'-epidithiosucrose, and 6,6'-epithiosucrose. *Carbohydr. Res.* **1988**, 174, 145-160.
71. Carneiro, M. J.; Fernandes, A.; Figueiredo, C. M.; Fortes, A. G.; Freitas, A. M., Synthesis of carbohydrate based polymers. *Carbohydrate Polymers* **2001**, 45, 135-138
72. Linhardt, Q. W. J. S. D. R. J., Synthesis and Application of carbohydrate-Containing Polymers. *Chem. Matter.* **2002**, 14, 3232- 3244.
73. Kunz, M., *From sucrose to semi-synthetic polymers*. Weinheim: New York, **1993**.
74. Tokiwa, Y.; Kitagawa, M., Sugar Based Polymers: Overviews and Recent Advances of Vinyl Sugars. In *ACS Symposium Series*, **2008**; Vol. 999, pp 379-410.
75. Okada, M., Molecular design and syntheses of glycopolymers. *Prog. Polym. Sci.* **2001**, 26, 67-104.
76. Neoglycoconjugates Part A: Synthesis. *Methods in Enzimology* **1994**, 242, 3-326.
77. Lee, Y. C.; Lee, R. T., Affinity enhancement by multivalent lectin-carbohydrate interaction. *Glycoconjugate Journal* **2000**, 17, 543-551.
78. Kiessling, L. L.; Pohl, N. L., Strength in numbers: non-natural polyvalent carbohydrate derivatives. *Chemistry & Biology* **1996**, 3, 71-77.
79. So, L. L.; Goldstein, I. J., Protein- Carbohydrate Interaction. *The Journal of Biological Chemistry* **1967**, 242, 1617-1622.
80. Y.C., L.; R.T., L., Carbohydrate-protein interactions: Basis of glycobiology. *Acc Chem Res* **1995**, 28, 321-327.
81. Kobayashi, K.; Tsuchida, A., A New Type of Artificial Glycoconjugate Polymer: A Convenient Synthesis and Its Interaction with Lectins. *Macromolecules* **1997**, 30, 2016-2020.
82. Wulff, G.; Schmid, J.; Venhoff, T., The Synthesis of Polymerizable Sugars. *Macromo. Chem. Phys.* **1996**, 197, 259- 274.

83. Aoshima, S., and Kanaoka, S., A Renaissance in Living Cationic Polymerization. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5245-5287.
84. Braun, D., *Polymer synthesis : theory and practice : fundamentals, methods, experiments*. 4th ed.; Springer: Berlin ; New York, **2005**; p xviii, 385 p.
85. Matyjaszewski, K.; Sawamoto, M., In *Cationic Polymerizations: Mechanism, Synthesis and Applications*, Dekker, M., Ed. New York, 1996.
86. Braun, D.; Cherdon, H.; Rehahn, M.; Ritter, H.; Voit, B., *Polymer Synthesis: Theory and Practice*. fourth ed.; Springer: Berlin, **2005**; p 385.
87. Sawamoto, M.; Higashimura, T., Living polymerization and selective dimerization: Two extremes of the polymer synthesis by cationic polymerization *Adv. Polym. Sci.* **1984**, *62*, 49.
88. Kamigaito, M.; Sawamoto, M.; Higashimura, T., Living Cationic Polymerization of Isobutyl Vinyl Ether by RCOOH/ Lewis Acid Initiating Systems: Effects of Carboxylate Ions and Lewis Acid Activators. *Macromolecules* **1991**, *24*, 3988- 3992.
89. Aoshima, S.; Higashimura, T., Living cationic polymerization of Vinyl Monomers by Organoaluminium Halides. Living Polymerization of Isobutyl Vinyl Ether by EtAlCl<sub>2</sub> in the presence of Ester Additives. *Macromolecules* **1989**, *22*, 1009- 1013.
90. Faust, R.; Kennedy, J. P., Living Carbocationic Polymerization. XXI. Kinetic and Mechanistic Studies of Isobutylene Polymerization Initiated by Trimethylpentyl Esters of Different Acids. *J. Macromol. Sci., Chem.* **1990**, *27*, 649-667.
91. Matyjaezewski, K., Makromol. Chem. *Macromol. Symp* **1988**, *13/14*.
92. Yamada, K.; Yamaoka, K.; Minoda, M.; Miyamoto, T., Survey of a catalyst system for living cationic polymerization of glucose-carrying vinyl ethers with acetyl and isopropylidene protecting groups. *Polym. Int.* **2001**, *50*, 531–537.
93. D’Agosto, F.; Charreyre, M. T.; Delolme, F.; Dessalces, G.; Cramail, A.; Deffieux, A.; Pichot, C., Kinetic Study of the “Living” Cationic Polymerization of a Galactose Carrying Vinyl Ether. MALDI-TOF MS Analysis of the Resulting Glycopolymers. *Macromolecules* **2002**, *35*.
94. Yamada, K.; Minoda, M.; Miyamoto, T., Controlled Synthesis of Glycopolymers with Pendant DGlucosamine Residues by Living Cationic Polymerization. *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* **1997**, *35*.
95. Yoshida, T.; Tsujino, T.; Kanaoka, S.; Aoshima, S., Fast Living Cationic Polymerization Accelerated by SnCl<sub>4</sub>. I. New Base-Stabilized Living System for Various vinyl Ethers with SnCl<sub>4</sub>/EtAlCl<sub>2</sub>. *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 468-472.